



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

MURCIA

Murcia, 5-7 de Mayo de 2010



XXXII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Murcia, 5-7 de Mayo de 2010

Ponencias y Resúmenes de Comunicaciones

Proceedings of the Spanish Pediatric Endocrinology Congress 2010

Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

®Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

www.seep.es/revista

MIEMBRO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA (A.E.P.)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidente

Juan Pedro López Siguero

Secretaría general

Lidia Castro Feijó

Tesorero

Luis Fernando López-Canti Morales

Vocales

Beatriz García Cuartero

Sofía Quiñeiro González

Rafael Ruiz Cano

XXXII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente

Antonio Gutiérrez Macías

Secretaría general

Arantxa Escribano Muñoz

Vocales

José María Martos Tello

José María Donate Legaz

María José Romero Egea

Isabel María Valcárcel Díaz

Lola Rosique Conesa

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente

Juan Pedro López Siguero

Vocales

Lidia Castro Feijó

Luis F. López-Canti Morales

Rafael Ruiz Cano

Beatriz García Cuartero

Sofía Quiñeiro González

Antonio Gutiérrez Macías

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de
acceso libre en:

www.seep.es/revista



Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

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

PULSO
ediciones

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

Calle Cronos, 24 - bloque 1, bajo E14
28042 Madrid
Telf.: +34 913 205 827
Fax: +34 917 418 122

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

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© Copyright 2010 SEEP

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 del editor.



Proceedings of Spanish Pediatric
Endocrinology Congress 2010

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

doi: 10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2010.vol1.SupplCongSEEP

Volumen 1
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2010

Murcia

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Murcia, 5-7 de Mayo de 2010

CONFERENCIAS

Conflictos ético-legales en endocrinología pediátrica.....	7
<i>Aurelio Luna Maldonado</i>	
Pediatric assessment of skeletal growth.....	11
<i>Vicente Gilsanz</i>	

MESA REDONDA. ENFERMEDADES SUPRARRENALES POCO FRECUENTES

Insuficiencia suprarrenal de origen genético.....	19
<i>Begoña Ezquieta Zubizaray</i>	
Mineralocorticoid disorders.....	33
<i>Felix G. Riepe</i>	

MESA REDONDA. PATOLOGÍA HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA

Hormona del crecimiento. Dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia.....	41
<i>M. Pombo, L. Castro-Feijóo</i>	
Patología del metabolismo del agua asociada a enfermedad hipofisaria.....	48
<i>Luis Castaño, Begoña Calvo, Amaia Vela</i>	
Patología del tallo. Tumores adenohipofisarios.....	56
<i>R. Gracia Bouthelier, AC. Barreda Bonis</i>	

REUNIÓN CON EL EXPERTO

Uso de estatinas en pediatría: fármacos en hiperlipemias.....	67
<i>Jaime Dalmau Serra</i>	
Síndrome de Prader-Willi.....	71
<i>Rafael Yturriaga</i>	
Actualización en el tratamiento y seguimiento del síndrome de Turner.....	74
<i>José I. Labarta, Antonio de Arriba, Esteban Mayayo, Ángel Ferrández-Longás</i>	
Actitud ante una hipercalcemia.....	81
<i>M. Gussinyé, D. Yeste, M. Clemente, MA. Albisu, A. Carrascosa</i>	

COMUNICACIONES

Comunicaciones orales.....	87
Pósters.....	109

ÍNDICE AUTORES.....	187
---------------------	-----



Proceedings of Spanish Pediatric
Endocrinology Congress 2010

Revista Española de Endocrinología Pediátrica

doi: 10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2010.vol1.SupplCongSEEP

Volumen 1
Suplemento Congreso SEEP
Mayo 2010
Murcia

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Murcia, 5-7 de Mayo de 2010

Pág.	Sesión	Fecha	Nº Sesión	Nº Orden
	Conferencia			
7	Inaugural	5-mayo-10	1	
Ausente	Inicio	6-mayo-10	2	
11	Clausura	7-mayo-10	3	
	Mesa Redonda. Enfermedades suprarrenales poco frecuentes			
19	Insuficiencia suprarrenal de origen genético	6-mayo-10	1	
33	Mineralocorticoid disorders	6-mayo-10	1	
Ausente	Enfermedad de Cushing	6-mayo-10	1	
	Mesa Redonda. Patología hipotálamo-hipofisaria			
41	Hormona del crecimiento. Dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia	7-mayo-10	2	
48	Patología del metabolismo del agua asociada a enfermedad hipofisaria	7-mayo-10	2	
56	Patología del tallo. Tumores adenohipofisarios	7-mayo-10	2	
	Reunión con el Experto			
67	Uso de estatinas en pediatría	6-mayo-10	1	
71	Síndrome de Prader-Willi	6-mayo-10	2	
74	Actualización en el tratamiento y seguimiento del síndrome de Turner	7-mayo-10	3	
81	Actitud ante una hipercalcemia	7-mayo-10	4	
	Comunicaciones Orales			
87	Premios	6-mayo-10	1	1-2
88	Crecimiento		1	3-6
92	Miscelánea 1		1	7-8
93	Tiroides	6-mayo-10	2	9-11
95	Diabetes		2	12-15
98	Metabolismo 1		2	16
98	Metabolismo 2	7-mayo-10	3	17-24
103-105	Metabolismo 3	7-mayo-10	4	25, 28
104	Suprarrenales		4	26-27
106	Gónadas		4	29-30
107	Miscelánea 2		4	31-32
	Pósters			
109	Premios (lectura)	6-mayo-10	1	1-8
114	Tiroides	6-mayo-10	2	9-24
122	Gónadas		2	25-38
130	Suprarrenales		2	39-47
136	Miscelánea 1		2	48-71
150	Miscelánea 2	7-mayo-10	2	72
150	Crecimiento		2	73-85
158	Metabolismo		2	86-103
168	Diabetes		2	104-132

Conflictos ético-legales en endocrinología pediátrica

Aurelio Luna Maldonado

Cátedra de Medicina Legal, Universidad de Murcia

La progresiva conflictividad de la actividad sanitaria es un hecho objetivo que genera una respuesta muy variable por parte de los profesionales sanitarios, la ausencia de criterios bien definidos y el miedo a las reclamaciones ha generado un entorno asistencial donde la toma de decisiones se realiza bajo la sombra de la precaución. La existencia o no de conflictos en la toma de decisiones clínicas está en una estrecha relación con las situaciones donde existen distintas opciones terapéuticas, o cuando el resultado de una decisión concreta suponga un riesgo objetivo para la salud del menor. Cuando las opciones son muy claras o solo existe una posibilidad razonable de decisión, el conflicto desaparece.

Las fuentes de incertidumbre en la clínica son muy variadas y están en relación, entre otros muchos factores, con:

- a) La ausencia de criterios científicos claros e incontestables.
- b) La posibilidad de más de una interpretación sobre la respuesta adecuada a la luz de valores contrapuestos.
- c) El equilibrio entre las diferentes opciones terapéuticas.
- d) Etc.

La lista podría ampliarse bastante, pero no se trata de analizar en profundidad las fuentes que generan

incertidumbre en una decisión clínica, sino de estructurar un sistema de análisis en la búsqueda de soluciones.

Cuando tratamos con el menor, y o sus tutores, sobre las posibles alternativas de tratamiento, también realizamos una gestión de la incertidumbre, en la medida que compartimos con ellos las zonas de indefinición y dejamos que ellos decidan sobre las diferentes opciones en una situación de vulnerabilidad emocional. Cuanto mayor es la trascendencia de la elección terapéutica mayor es el impacto emocional. No resulta fácil transmitir dudas, ni mucho menos compartirlas, pero es fundamental que el profesional sanitario aprenda a gestionar la información en situaciones donde precisar las limitaciones del conocimiento científico al paciente o sus padres, no debe suponer incrementar la falta de confianza sino simplemente establecer el marco real de decisión, donde los riesgos deben compararse en función de las responsabilidades que las partes tienen que asumir. No conviene olvidar que la madurez emocional es uno de los componentes básicos para limitar el impacto de la incertidumbre en una decisión terapéutica. La judicialización progresiva de los problemas clínicos ha provocado en la práctica que los profesionales sanitarios intenten que las decisiones sean tomadas por los órganos judiciales. Ante una situación de conflicto se informa al juez para que este decida, sin embargo en muchos casos el juez devuelve el problema al profesional indicando que tome la opción profesionalmente más adecuada, con lo que se genera un bucle continuo, ya que en última instancia la decisión terapéutica no puede tomarla el juez.

Un problema de la reflexión ética es el deslizarse hacia planteamientos teóricos donde resulta tentador hacer literatura sobre los lugares comunes de siempre (autonomía, capacidad de disposición so-

bre uno mismo, etc.), y donde la perspectiva ideológica de quien formula las afirmaciones va a introducir un sesgo evidente, que debe ser tenido en cuenta para no confundir una afirmación basada en el conocimiento científico con una afirmación basada en las creencias morales. Es cierto que la ciencia no es absolutamente neutral, pero los valores de quien la ejerce van a influir en grado variable según el ámbito de decisión y de reflexión. La fusión nuclear, carece de connotaciones éticas o morales, sus aplicaciones si tienen una dimensión moral.

Los protocolos y guías clínicas han supuesto un avance en la sistematización y planteamiento de los problemas, pero no pueden cubrir todas las posibles situaciones, podemos afirmar que reducen el margen de incertidumbre pero no lo suprimen.

El conocimiento científico es el mejor ansiolítico en la gestión de un conflicto terapéutico, en la medida que existe una referencia objetiva para la toma de decisiones, por otro lado la experiencia profesional modula y ayuda a transmitir de forma clara las opciones y a comprender mejor las actitudes y posturas de los padres.

Las posibilidades clínicas en endocrinología pediátrica donde pueden plantearse problemas de decisión con implicaciones éticas y legales son muy amplias basta enumerar los diferentes diagnósticos para hacerse una idea:

- a) Obesidad.
- b) Trastornos del crecimiento.
- c) Alteraciones del desarrollo y maduración sexual.
- d) Estados intersexuales.
- e) Alteraciones hormonales (prolactina, cortisol. etc.)
- f) Etc.

Dos son los problemas sobre los que van a gravitar principalmente las decisiones: el concepto del interés legítimo del menor (¿qué es lo mejor para el menor?) y el concepto de "menor maduro" (como puede establecerse unos criterios operativos y cuantificables para valorar la capacidad de decisión del menor).

Existen numerosas referencias para la estimación de la madurez de un menor, todas ellas coinciden en tres elementos:

- La capacidad de comprensión del menor sobre su situación y las consecuencias de su decisión.
- La capacidad de explicar y comunicar sus decisiones y las informaciones recibidas.
- La coherencia y firmeza de su decisión y la capacidad del análisis de la realidad.

Sin embargo la realidad clínica práctica no resulta tan simple, entre otras razones por la implicación emocional que el proceso clínico genera tanto en el menor como en sus padres, y la dificultad de gestionar la ansiedad de los padres. Nuestra legislación establece en distintas normas, (Ley de Protección del menor, Convenio de Bioética del Consejo de Europa), la necesidad de informar y escuchar al menor en función de su capacidad de comprensión, en otras se establece el límite de edad de los 12 años, (Real Decreto de Ensayos Clínicos) y en otras en los 14 (Ley de Autonomía del Paciente Nov. 2002).

El concepto de bien jurídico del menor, no es siempre interpretable desde una perspectiva exclusivamente médica, y exige una perspectiva de análisis más globalizada, para la que no siempre estamos capacitados los profesionales sanitarios, sin embargo en la mayoría de los casos el sentido común y el conocimiento científico son los dos mejores apoyos para la toma de decisiones del médico.

Son muchos los campos de conflictos en la endocrinología pediátrica, ensayos clínicos, estados intersexuales, obesidad infantil, terapia génica, etc. Dadas las limitaciones objetivas de espacio vamos a centrarnos solo en dos temas: la obesidad infantil y la administración de hormona del crecimiento.

A partir de los 10 años de edad la obesidad infantil es un factor predictivo dominante de la obesidad del adulto, aproximadamente el 80% de los niños de 10 años o más con un índice de masa corporal en torno al percentil 95 serán adultos obesos, Whitaker *et al.* (1997)⁽¹⁾. En el momento actual las recomendaciones de la USPSTF⁽³⁾ (*US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*, (2010)) establecen la necesidad de un *screening* a partir de los seis años de edad, y el establecimiento de medidas activas de intervención, tanto de consejos terapéuticos como de modificación de conductas alimentarias para modificar el exceso de peso, (recomendación grado B). Pérez-Pastor *et al.* (2009)⁽⁵⁾ plantean que la obesidad infantil procede fundamentalmente del padre del mismo sexo. Si esta relación esta mediada conductualmente, psicológica o socialmente la intervención debería dirigirse al padre o madre con sobrepeso. Para Lean (2010)⁽⁶⁾ la obesidad infantil debería contemplarse como un epifenómeno y no como el problema primario. En este caso las intervenciones deberían ir dirigidas no a los niños, ni a los colegios sino a las familias.

Las decisiones terapéuticas no urgentes se toman en pediatría dentro del triangulo constituido por el profesional, el enfermo y los padres, sin embargo las características de la obesidad plantean una serie de problemas adicionales en la toma de decisiones, para Cutter, Whitaker y Kodish (2005)⁽¹⁾, el

papel de los padres es fundamental en el abordaje terapéutico del problema ya que en la mayoría de los casos el menor carece del control sobre su alimentación. El reciente caso de M.M.G. el niño orenzano que padece una obesidad mórbida y que fue recogido por los servicios de menores de la Junta de Galicia, ha puesto de actualidad el tema de los límites de la intervención pública en el caso de un menor. La protección del menor es una obligación impuesta por la ley a sus padres o tutores, los límites de una posible intervención vienen definidos por el concepto de riesgo objetivo para la salud del menor. La Ley Orgánica 1/1996, de 15 de julio, de Protección Jurídica del Menor, regula la acción protectora de las entidades públicas frente a las situaciones de desprotección social de los menores, estableciendo la diferencia entre aquellas situaciones de riesgo que no alcanzan la gravedad suficiente para justificar su separación del núcleo familiar, y aquellas otras donde la gravedad de los hechos impone la separación del menor de la familia y se concreta en la asunción por la entidad pública de la tutela del menor y la suspensión de la patria potestad.

¿Cuál es el límite del riesgo clínicamente tolerable? No es solamente una cuestión médica, implica una decisión jurídica, que requiere de una reflexión ética sobre los riesgos asumibles y sobre el propio papel de la familia y en concreto de los padres o tutores. El principio de la intervención penal mínima, definiendo los umbrales de tolerancia social hacia determinadas conductas, que exijan una intervención activa, no resulta de fácil traslación a muchos de los aspectos relacionados con la salud. Mucho más cuando en el problema interaccionan factores ambientales y genéticos que requieren estrategias de intervención terapéutica diferenciadas.

La reflexión sobre la posibilidad de imponer hábitos saludables en aras del principio de protección de la salud es un tema de reflexión muy interesante pero que nos alejaría del objetivo de esta intervención. Conceptualizar la obesidad infantil como una enfermedad que requiere un tratamiento, nos obliga a establecer criterios precisos de diagnóstico y criterios de intervención terapéutica, basados en la evidencia científica, y a una estratificación de los riesgos para el menor, que permita establecer los umbrales de intervención desde una perspectiva jurídica. En la medida que el control del menor sobre su conducta alimentaria sea menor, será menos relevante contar con la opinión del mismo, aunque por otra parte la adherencia del menor al tratamiento requiere de su colaboración activa. Un problema adicional desde el punto de vista ético-jurídico son los factores socioeconómicos ligados a la prevalencia de la obesidad infantil, ya que como señalan, los autores Stamatakis, Wardle y Cole (2010) ⁽²⁾ resulta urgente reducir las diferencias socioeco-

nómicas ligadas al sobrepeso y obesidad infantil. Es habitual en el análisis ético hablar de la necesidad de un consenso mínimo, que en una sociedad multicultural se plantea como una ética de mínimos. No conviene olvidar que el Derecho ejerce esa función de ética de mínimos a partir de las normas jurídicas aprobadas por el órgano legislativo pertinente. La referencia de los valores éticos subyacentes presentes en las normas jurídicas resulta útil en el análisis de las situaciones potencialmente conflictivas.

La utilización de la hormona del crecimiento para corregir una estatura baja, plantea en su inicio muchos problemas al no existir un protocolo preciso de aplicación. El definir una estatura como patológica y contextualizar la estatura como una enfermedad que requiere una intervención correctora, no plantea problemas en las situaciones procedentes de una deficiencia clara de la hormona del crecimiento, pero en la medida que nos acercamos a los límites de la normalidad comienzan los conflictos.

Para Macklin (2000)⁽⁷⁾ los principales problemas éticos en relación a la administración de la hormona de crecimiento se pueden estructurar en cuatro categorías:

- 1) La pertinencia del tratamiento médico cuando no hay enfermedad ni alteraciones biológicas.
- 2) Como proceder ante la ambigüedad o las dudas de los resultados de las investigaciones.
- 3) Dificultades en valorar los riesgos y beneficios del tratamiento.
- 4) Quien debería decidir?

Las respuestas a estos problemas proceden del sentido común aplicado a cada situación. En la medida que nos alejamos de las indicaciones clínicas precisas, nos deslizamos hacia conductas de riesgo comprendidas dentro de la mal praxis. Conviene recordar que la decisión de los padres se debe basar siempre en el interés legítimo del menor, y el riesgo asumido debe ser proporcional al beneficio que se espera obtener de la aplicación del tratamiento.

La FDA estadounidense ha aprobado los criterios para la aplicación de la hormona del crecimiento bajo el presupuesto básico que el objetivo del tratamiento debe ser la corrección de las limitaciones impuestas por el déficit del crecimiento más que la causa que lo provoca. Para algunos autores Allen y Fost (2004)⁽⁸⁾, el elevado coste de este tratamiento debe ser evaluado desde una perspectiva ética. Este último extremo requiere de una matización, el coste de un tratamiento solo cuando se detrae de los recursos necesarios para subvenir a otras nece-

sidades más básicas, puede ser invocado, si no es así nos movemos en un terreno proclive a manifestaciones más próximas a la demagogia que a una reflexión crítica seria.

No existen formulas mágicas, las decisiones tomadas desde diferentes perspectivas morales, pueden ser justificadas en base a una jerarquización diferente de los valores en conflicto. El profesional sanitario debe tener claro en que basa su propia jerarquía de valores y debe tener la capacidad de explicarse, primero a si mismo (paso previo imprescindible) de por qué y para qué ha tomado una opción determinada, la objetivación y universalización de la norma moral no resulta un problema sencillo.

La norma jurídica puede ser una referencia, pero no siempre va a sustituir a la conciencia del profesional. En la ciencia en general las buenas preguntas pueden ser más importantes que las respuestas. Debemos formularnos a nosotros mismos una serie de preguntas y debemos ser capaces de encontrar las respuestas, y cuando nuestra respuesta no coincida con el criterio global, debemos someter a un riguroso examen crítico nuestro criterio y si a pesar de todo la firmeza de nuestras convicciones nos llevan a una confrontación de criterios, tener la capacidad de asumir las consecuencias de nuestra decisión y de explicar las razones que nos han conducido a la misma.

Los profesionales de la medicina tendemos a no compartir nuestra incertidumbre y las razones que la sustentan, asumir la responsabilidad que cada una de las partes implicadas tiene en una decisión clínica, supone saber comunicar los elementos que definen nuestro criterio y gestionar de forma adecuada la ansiedad que genera en el triangulo padres, menor y médico, o en otros casos en el binomio padres-médico.

Son muchos los aspectos que quedan sin analizar, como las decisiones no coincidentes entre los padres divorciados cuando existe una custodia compartida, o el consejo genético, o los tratamientos experimentales, etc. El objetivo de esta intervención es fundamentalmente suscitar la necesidad de una reflexión personal crítica sobre la fundamentación ética

de nuestro quehacer profesional y la necesidad de una formación científica seria junto a un conocimiento del marco normativo de nuestra profesión.

Bibliografía

1. Verweij M. and Kortmann F: Moral assessment of growth hormone therapy for children with idiopathic short stature. *Journal of Medical Ethics* 1997;23::305-309 .
2. US Preventive Services Task Force: Screening for Obesity in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement, *Pediatrics* 2010; 10.1542, 2009-2037.
3. Perez-Pastor EM, Metcalf BS, Hosking J, Jeffery AN, Voss LD, Wilkin TJ. Assortative weight gain in mother-daughter and father-son pairs: an emerging source of childhood obesity. Longitudinal study of trios (Early Bird 43). *International Journal of Obesity* 2009; 33: 727-735.
4. Lean M EJ, Childhood obesity: time to shrink a parent. *International Journal of Obesity* 2010; 34, 1-3.
5. Cutter L, Whitaker J.L. y Kodish E. D.: The overweight adolescent: Clinical and ethical issues in intensive treatments for pediatric obesity *Journal of Pediatrics*, 2005; 46:559-564.
6. Stamatakis E, Wardle J, y Cole TJ: Childhood obesity and overweight prevalence trends in England: evidence for growing socioeconomic disparities *International Journal of Obesity* 2010; 34:41-47.
7. Macklin R. Ethical dilemmas in pediatric endocrinology: growth hormone for short normal children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 6:1349-52.
8. Allen D.B., Fost N., HGH for short stature: Ethical issues raised by expanded access. *The Journal of Pediatrics*, 2004; 144,:648-652.

Pediatric assessment of skeletal growth

Vicente Gilsanz, M.D., Ph.D.

Departments of Radiology and Pediatrics.

Childrens Hospital Los Angeles, USC, Keck School of Medicine.

Los Angeles, CA 90027

INTRODUCTION

Childhood encompasses major changes in sexual development and body composition, which are highly variable and influenced by many genetic, hormonal, nutritional, environmental and socioeconomic factors⁽¹⁾. In the skeleton, these changes include the maturation, longitudinal growth and acquisition of bone.

SKELETAL MATURATION

Skeletal maturity is a measure of bone development based primarily on the size, shape and degree of mineralization of the epiphyses and degree of closure of the physal plates. Assessments of skeletal maturation are frequently used as a diagnostic tool to evaluate clinical conditions associated with generalized growth abnormalities, to monitor response to medical treatment and to determine the growth potential of children. Although measures of skeletal maturation are often confused with measures of skeletal growth, maturation and growth reflect different processes; growth represents a quantitative increase in size or mass, while maturation is a sequence of changes that lead to a highly organized, specialized and mature state. Skeletal maturation is a temporal process that, while expressed in years and months, is only loosely linked to chronological age. Moreover, skeletal maturation is only weakly related to bone size. Indeed, chronological age associated with full skeletal maturity varies greatly among subjects, and children with the same bone age may have very divergent bone dimensions.

There are several methods to assess skeletal maturity, but the most commonly used in clinical practice are the atlas-based technique of Greulich and Pyle⁽²⁾, followed by the Tanner-Whitehouse bone-specific scoring technique⁽³⁾ and the Fels method⁽⁴⁾.

All use left hand and wrist radiographs to estimate bone age, but the former differs in concept and method from the latter two. The Greulich-Pyle atlas is founded on the assumption that the skeleton matures in a uniform fashion and is based on a reference collection of radiographs from normal Caucasian children of high socioeconomic status of different chronological ages⁽²⁾. With the advent of digital imaging, multiple attempts have been made to develop image-processing techniques that automatically extract the key morphological features of ossification in the bones. However, the design of computer algorithms capable of automatically rendering bone age has been impeded by the complexity of evaluating the wide variations in bone mineralization tempo, shape and size encompassed in the large number of ossification centers in the hand and wrist. Recently, these obstacles were circumvented through the selection of an alternative approach: the creation of artificial, idealized, sex- and age-specific images of skeletal development. The models were generated through rigorous analyses of the maturation of each ossification center in the hands and wrists of healthy children and the construction of virtual images that incorporate composites of the average development for each ossification center in each age group⁽⁵⁾.

As an alternative to atlas-based techniques, other methods were developed that independently assess the maturation of each bone. The result of such a system would provide maturity standards for each bone considered. A diffuse method based on these principles was conceived by Tanner and Whitehouse and named TW after their initials. The original system (TW1) was refined and published as TW2 and, recently, as TW3⁽³⁾. They defined a series of eight maturity indicators for each bone of the hand and wrist and nine for the radius. These maturity indicators were then evaluated not in relation

to chronological age, but in relation to their appearance within the full passage of each specific bone from immaturity to maturity. The Fels method is less frequently used⁽⁴⁾.

Females, at any age, have advanced bone age when compared to boys. The difference is present at birth and persists throughout growth, although it is slightly more pronounced after the onset of puberty^(2, 6). Moreover, the skeletal maturation process lasts longer in boys than in girls. The reasons for these gender discrepancies in skeletal maturity remain unknown. For both sexes, however, the rate of skeletal maturation and the pubertal stage of development are clearly related. Conditions that delay skeletal maturation are associated with a postponed onset of puberty⁽⁷⁾, while conditions that accelerate skeletal maturation advance the onset of pubertal development⁽⁷⁾. This synchrony between different maturational processes has suggested the concept of 'tempo' to refer to the whole process of maturation⁽⁸⁾. This concept is challenged by the observation of a lack of correlation between skeletal age and chronological age at the onset of puberty. This finding seems, thus, to contradict the notion that skeletal maturation governs the onset of puberty.

BONE MEASUREMENT TECHNIQUES IN CHILDREN

The development of precise non-invasive methods for measuring bone mineral content has significantly improved our ability to study the influence of genetic and environmental factors on the attainment of bone. These techniques have not only helped to quantify the deficiencies in bone acquisition associated with pediatric disorders, but have also improved our understanding of the childhood antecedents of a condition that manifest in adults - osteoporosis.

Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) is, by far, the most widely used technique for measuring bone acquisition in children due to its low cost, minimal radiation exposure, accessibility and ease of use. The availability of DXA has resulted in many large-scale studies of the genetic and environmental determinants of areal bone mineral density (aBMD) in healthy children. Although DXA studies in pediatrics have provided much information regarding changes in aBMD over time, there is still considerable confusion over the interpretation of DXA measures. Most growth-related increases in DXA aBMD values are due to increases in the size, rather than the density, of the bone, and gender differences in aBMD values are also largely due to greater bone size in males⁽⁹⁾. The confounding effect of skeletal geometry on DXA measures is gaining much recognition. Recently, it was suggested that major errors in interpretation occur when using this technique in pediatric populations, leading to the over-diagnosis of osteoporosis

in growing subjects. Indeed, several investigators have proposed that osteoporosis should not be diagnosed based on DXA densitometry criteria alone^(10, 11). In a recent study, vertebral bone density was measured using both DXA and computed tomography (CT) in 400 children (100 each of healthy and sick boys and girls)⁽¹²⁾.

The results indicated that DXA measures of aBMD underestimate bone accretion in children and adolescents. On average, three times as many subjects were determined to have low bone density (Z-score < - 2.0 for chronological age) by DXA than by CT; this was true for both healthy (2% versus 7%) and sick (10.5% versus 31%) children.

Attempts to overcome this disadvantage with the use of correction factors; i.e. the squared root of the projected area, the height of the subject, the width of the bone, assuming the cross-sectional area of the vertebrae is a cube, a cylinder with a circular base or a cylinder with an elliptic base area⁽¹³⁾, etc., are subject to error, as there is no closed formula that defines the size of the vertebrae. Similarly, formulas have been proposed for the femur and the mid-radius, which are also prone to error, especially during growth when there are changes in the size, as well as the shape, of the bone⁽¹³⁾.

While DXA and CT Z-scores were related, almost 50% of the variability remained even after age and anthropometric measures were taken into account. Hence, many children are identified as having low bone density by DXA, but not by CT. In contrast, quantitative CT (QCT) using conventional CT scanners or peripheral QCT (pQCT) scanners provide three-dimensional images, allowing for volumetric density measures, an evaluation of bone morphology and an independent assessment of trabecular and cortical bone. Because of its porosity and large surface area, trabecular bone has greater turnover and is a better indicator of bone remodeling than cortical bone. Trabecular bone density determinations by pQCT are commonly obtained by a single scan at a relative location, such as 4 or 8% length of the radius or tibia^(14, 15), or a fixed location, such as 10mm from the end of the growth plate⁽¹⁶⁾. Whereas available data indicate that the short-term reproducibility of these measurements is excellent⁽¹³⁾, positioning is critical and, due to the variability of trabecular bone density throughout the metaphysis, any offset in the location to be scanned would significantly influence the values obtained⁽¹⁷⁾. Additionally, the large range of metaphyseal morphology among subjects, diseases and ages limits comparative cross-sectional studies and interpretation of the same scan location in longitudinal examinations.

Previous studies using pQCT in children have investigated the effects of age- or maturity-related

growth, gender differences, physical activity, disease, geometry and strength^(14, 15, 18-20). These studies used a variety of methods, such as measurements at 4 or 10% length of the radius or tibia or at a fixed length 10mm distal to the growth plate. More recent studies, using high-resolution pQCT, have scanned 9-mm-thick sections of long bones to assess trabecular microarchitecture⁽²¹⁾. Overall trabecular mean density and the gradient in trabecular bone density from the physal plate to the shaft of the bone vary among growing subjects, accounting for the large intra- and inter-subject variability in bone density measures. Subjects in this study showed a substantial range of variability from a 1-mm offset slice positioning with an average of 6.9 mg/cm³ or 16.8%. In addition, longitudinal assessments showed that the slopes of the density curve drastically changed in some children, even over a short period of 6 months.

The results of a recent study highlight the limitations of current pQCT methodology using single scans as outcome measures in cross-sectional and longitudinal studies assessing trabecular bone density, and highlight the need for developing pQCT acquisition techniques that provide more reproducible determinations by examining the entire length metaphysis⁽²²⁾.

SKELETAL CHANGES DURING GROWTH

Skeletal size and shape change dramatically during the pubertal period due to genetic, hormonal and mechanical influences. Bone growth involves changes in length and width by means of longitudinal bone formation and periosteal bone formation versus endosteal bone resorption, respectively.

Longitudinal bone growth occurs through the addition of cartilage tissue to the growth plates at the proximal and distal ends of the long bones and vertebrae⁽²³⁾.

The major systemic hormones that regulate longitudinal bone growth during childhood are GH and IGF-I, thyroid hormones and glucocorticoids and, during puberty, sex steroids. For decades, it was accepted that estrogen, in girls, and androgen, in boys, were the primary sex steroids regulating pubertal growth. This vision has been radically changed recently and now it is clear that both androgen and estrogen play important roles in regulating boys' longitudinal growth.

Bone mass increases throughout childhood and adolescence and reaches its peak shortly after sexual and skeletal maturity. The greater bone mass in men than women has been documented by means of neutron activation analysis, measurement of the calcium content of selected regions of the skeleton, and the techniques of radiogrammetry and absorptiometry⁽²⁴⁻²⁶⁾. Of the two components of

bone mass, bone density and bone size, the latter is responsible for the gender differences in bone mass. Neither CT measures of the tissue density of cancellous bone (a reflection of the size and number of trabeculae), nor CT values for the material density of bone (a reflection of its degree of mineralization) differ substantially between men and women^(27, 28). Differences in morphology of cancellous and cortical bone must be considered for the appropriate interpretation of bone density data. Cancellous bone exists as a three-dimensional lattice of plates and columns (trabeculae). The trabeculae divide the interior volume of the bone into intercommunicating pores, which are filled with a variable mixture of red and yellow marrow. Because of the relatively small size of trabeculae when compared to the pixel, the CT unit of measurement, values for cancellous bone density reflect not only the amount of mineralized bone and osteoid, but also the amount of marrow per pixel⁽²⁹⁾. Similar limitations apply to in vitro determinations of the volumetric density of trabecular bone which are obtained by washing the marrow from the pores of a specimen of cancellous bone, weighing the bone and dividing the weight by the volume of the specimen, including the pores. Bone density determinations of cancellous bone are, therefore, directly proportional to the bone volume fraction and inversely proportional to the porosity of the bone. The relatively large coefficient of variation for values of cancellous bone density reflects the considerable variation in the dimensions of the pores throughout the vertebral body.

In contrast, the cortex in the long bones is frequently sufficiently thick to circumvent volume averaging errors⁽³⁰⁾. At these sites, measurements of cortical bone density reflect the material density of bone and are primarily based on the degree of mineralization on the cortex. These measurements are analogous to in vitro determinations of the intrinsic material density of bone, which are commonly expressed as the ash weight per unit volume of bone. On average, values for cortical bone density are eight times higher than those for cancellous bone density, a finding consistent with histomorphometric studies, indicating an equivalent difference in the porosity of these two structural organization forms of bone tissue. Otherwise, cancellous bone can be viewed as a porous structure comprised of bone tissue with the same mechanical properties and composition as cortical bone⁽³¹⁾.

Regardless of gender, the tissue density of cancellous bone increases during puberty (Figure 1). Although the factors that account for the increase in cancellous bone density remain to be determined, it is reasonable to suspect that they are, in part, mediated by the actions of sex steroids. It should be stressed that neither before nor after completion of puberty does cancellous bone density (CBD) differ

in men and women and that the small gender differences in the temporal sequence of CBD likely reflect gender differences in the appearance of sexual characteristics and accelerated growth spurt. While, for both sexes, growth acceleration begins in early adolescence, peak growth velocity in boys is typically reached 2 to 3 years late, and boys continue growing for approximately 2 to 3 years longer than girls⁽³²⁾ (Figure 1). Interestingly, the differences between males and females in the commencement of increases in CBD parallel the differences in the tempo of peak height velocities.

Gender differences in bone mass are a result of differences in bone size that evolve during growth^(28, 33). Several reports indicate that, throughout childhood and adolescence, girls have smaller vertebral body dimensions compared to boys of similar age, degree of sexual development and anthropometric measures^(9, 33, 34). On average, the cross-sectional area of the vertebral bodies is 11% smaller in prepubertal girls than in prepubertal boys matched for age, height and weight^(9, 33). While it is commonly believed that sex differences in skeletal morphology and physiology occur at or around puberty⁽³⁵⁾, this notion is challenged by the finding of sex differ-

ences in bone size prior to the pubertal period^(36, 37). The gender disparity increases with growth and is greatest at skeletal maturity, when the cross-sectional dimensions of the vertebrae are about 25% smaller in women than in men, even after taking differences in body size into consideration⁽²⁸⁾.

The smaller vertebral size is probably key to explain the four- to sevenfold higher incidence of vertebral fractures in elderly women, as compared to men⁽³⁸⁾. Vertebral size has been demonstrated to be an important determinant of vertebral fractures in elderly women with osteoporosis. A small vertebral body imparts a mechanical disadvantage that increases the stress within the spine and becomes increasingly important as bone density declines with age⁽³⁹⁾.

In the appendicular skeleton, cross-sectional growth is primarily related to body weight. Some reports indicate that the cross-sectional and cortical bone areas of the femoral shaft do not differ between males and females matched for age, height and weight⁽⁹⁾, a notion consistent with analytical models proposing that long bone cross-sectional growth is strongly driven by mechanical loads⁽⁴⁰⁾. In contrast, other studies suggest that boys have

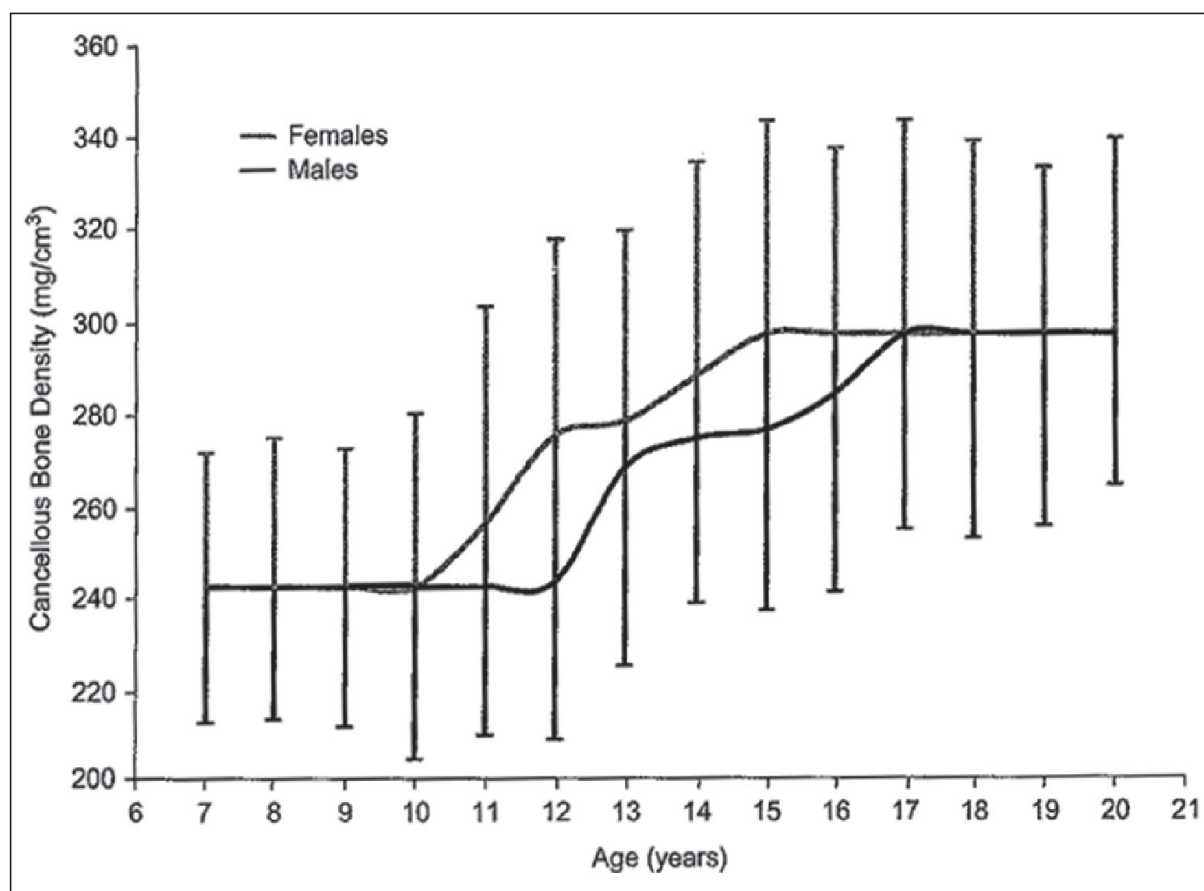


Figure 1. Mean and standard deviations of vertebral cancellous bone density (CBD) in males and females. CBD increases and reached peak values earlier in females than in males.

larger femur cross-sectional area and cortical bone area than girls, measured both with QCT and magnetic resonance imaging⁽⁴¹⁾ and that the total bone cross-sectional area and the cortical area measured at the tibial midshaft by pQCT are greater in boys than in girls during puberty⁽¹⁹⁾. Like in the actual skeleton, larger bone dimensions in the appendicular skeleton confer a greater mechanical resistance to stress, thus reducing fracture risk in males.

The greater male bone size primarily results from enhanced periosteal bone formation, affected by both androgen and estrogen⁽⁴²⁾. Periosteal bone formation is significantly reduced following androgen deficiency in growing male rats, while it is increased in estrogen-deficient female rats, leading to the traditional view of stimulatory androgens in males versus inhibitory estrogens in females on periosteal growth⁽⁴³⁾. The available data indicate that periosteal bone formation in males may not be solely dependent on androgen action, but also, at least in part, on estrogen action⁽⁴⁴⁾.

PEAK BONE MASS

The amount of bone in the skeleton, at any age, is the result of the amount of bone gained during growth, from uterine life to skeletal maturity, and the loss of bone that occurs with aging. Bone acquisition during adolescence is the main contributor to peak bone mass (PBM) which, in turn, is a major determinant of osteoporosis and fractures, most commonly in the vertebrae⁽⁴⁵⁾, in the elderly. Since current treatment for osteoporosis in elderly subjects does not significantly restore loss of bone even after prolonged treatments, efforts are being directed toward developing preventive measures that increase bone mass before it reaches its peak.

Because of difficulties in longitudinally studying subjects from childhood to an elderly age, the contention that senile osteoporosis is the result of inadequate bone acquisition during growth remains unproven. This notion is supported, however, by data showing that there is a strong resemblance between mother-daughter bone traits and that this resemblance is present even before the daughters have begun puberty^(46, 47). Additional support for this concept comes from the knowledge that genes associated with the normal variations in bone mass in elderly women are also related to variations in bone density in children⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. If bone loss were the exclusive determinant of late-life bone mass, one would not expect such a strong resemblance in bone traits between girls and their mothers or an association between candidate genes and bone mass to be depicted in childhood. Data from previous investigations, showing strong correlations between yearly bone mass measurements in prepubertal girls, suggest that bone traits can be tracked during growth⁽⁴⁶⁾. Thus, the genetic

control of bone phenotypes associated with fragility fractures in the elderly appears to be expressed very early in life and is tightly maintained throughout childhood and adolescence.

The time of life in which PBM is attained has been the subject of considerable controversy, with estimates for the axial skeleton ranging from soon after the completion of sexual and skeletal maturity at the end of the second decade to the fifth decade of life. Moreover, it is likely that the timing of peak values differs between the axial and appendicular skeletons.

The results of a recent study in the axial skeleton indicate that CT values for vertebral bone mineral content and bone density reach their peak around the time of sexual maturity and cessation of longitudinal growth. In contrast, DXA values for vertebral bone mineral content and bone mineral density continue to increase beyond sexual and skeletal maturity (Figure 2). These studies corroborate anatomical data indicating trabecular bone loss as early as the third decade^(27, 51, 52).

In the appendicular skeleton, the range of ages published in cross-sectional studies for the timing of PBM has varied significantly from 17-18 years of age to as late as 35 years of age^(53, 54). Longitudinal

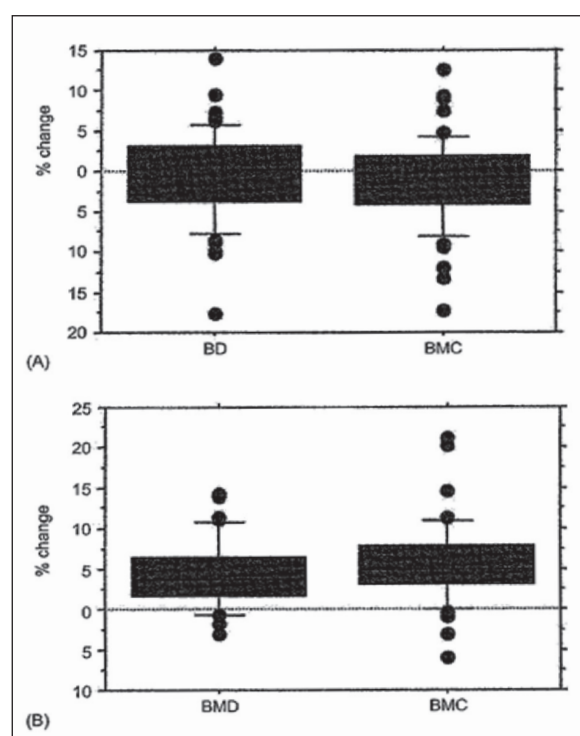


Figure 2. Box and whisker plots of CT cancellous bone density (BD) and bone mineral content (BMC) of the third lumbar vertebra (A) and DXA values for bone mineral density (BMD) and BMC (B) showing no changes between baseline and follow-up values by CT, but highly significant changes when using DXA.

DXA studies indicate that the rate of increase in skeletal mass slows markedly in late adolescence and that peak values in the femoral neck, like those in the spine, are achieved near the end of puberty in normal females⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. It should, however, be stressed that, in both men and women, the cross-sectional dimensions of the long bones in the appendicular skeleton continue to grow throughout adulthood and into old age by subperiosteal bone apposition. This increase in bone width occurs in all sample populations studied⁽⁵⁸⁾.

CONCLUSION

The main areas of progress in osteoporosis research during the last decade have been the general recognition that this condition, which is the cause of so much pain in the elderly, has its roots in childhood and the identification of the structural basis accounting for much of the variations in bone strength among humans. Considerable progress has been made in elucidating the basis for the gender differences in bone strength and the greater incidence of fragility fractures in elderly women when compared to men. Available data indicate that there is very little difference in measures of cancellous bone density in the vertebral body between sexes. In contrast, females have a smaller vertebral cross-sectional area when compared with males, even after accounting for differences in body size: a gender difference that becomes most apparent after puberty. Hence, vertebral fractures are likely more common in women than in men because women have smaller vertebrae. Although, at present, the reasons for the reported gender difference in the incidence of hip fractures have yet to be clearly defined, it is tempting to think that complete phenotypic characteristics responsible for variations in femoral strength will be soon delineated. Such knowledge will provide a more rational way to identify those subjects prone to develop fractures and towards whom osteoporosis prevention trials should be geared.

References

1. D.S. Rosen, Physiologic growth and development during adolescence, *Pediatr. Rev.* 25 (6) (2004) 194-200.
2. W.W. Greulich, S.I. Pyle, Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist, second ed., Stanford University Press, California, 1959.
3. J.M. Tanner, M.J.R. Healy, H. Goldstein, N. Cameron, Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW3 method), third ed., Academic Press, London, 2001.
4. A.F. Roche, W.C. Chumlea, D. Thissen, Assessing the Skeletal Maturity of the Hand-Wrist: Fels Method, Thomas, Springfield, IL, 1988.
5. V. Gilsanz, O. Ratib, Hand Bone Age: A Digital Atlas of Skeletal Maturity, Springer Verlag, Berlin, 2005.
6. S. Mora, M.I. Boechat, E. Pietka, H.K. Huang, V. Gilsanz, Skeletal age determinations in American children of European and African descent: applicability of the Greulich and Pyle standards, *Pediatr. Res.* 50 (2001) 624-628.
7. A. Flor-Cisneros, E.W. Leschek, D.P. Merke, *et al.*, In boys with abnormal developmental tempo, maturation of the skeleton and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis remains synchronous, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (1) (2004) 236-241.
8. J.M. Tanner, Issues and advances in adolescent growth and development, *J. Adolesc. Health Care* 8 (6) (1987) 470-478.
9. V. Gilsanz, A. Kovanlikaya, G. Costin, T.F. Roe, J. Sayre, F. Kaufman, Differential effect of gender on the size of the bones in the axial and appendicular skeletons, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82 (1997) 1603-1607.
10. The writing group for the ICSD position development conference diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J. Clin. Densitom.* 7 (1) (2004) 17-26.
11. R.I. Gafni, J. Baron, Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), *J. Pediatr.* 144 (2) (2004) 253-257.
12. T.A. Wren, X. Liu, P. Pitukcheewanont, V. Gilsanz, Bone densitometry in pediatric populations: discrepancies in the diagnosis of osteoporosis by DXA and CT, *J. Pediatr.* 146 (6) (2005) 776-779.
13. S. Mora, L. Bachrach, V. Gilsanz, Non-invasive techniques for bone mass measurement, *in*: E. Glorieux, J. Pettifor, H. Jueppner (Eds.) Pediatric Bone: Biology and Diseases, Academic Press, San Diego, 2003, pp. 303-324.
14. C.M. Neu, F. Manz, F. Rauch, A. Merkel, E. Schoenau. Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography, *Bone* 28 (2) (2001) 227-232.
15. Q. Wang, M. Alen, P. Nicholson, *et al.*, Growth patterns at distal radius and tibial shaft in pubertal girls: a 2-year longitudinal study, *J. Bone Miner. Res.* 20 (6) (2005) 954-961.

16. K.A. Ward, S.A. Roberts, J.E. Adams, M.Z. Mughal, Bone geometry and density in the skeleton of pre-pubertal gymnasts and school children, *Bone* 36 (6) (2005) 1012-1018.
17. F. Rauch, B. Tuttlewski, O. Fricke, *et al.*, Analysis of cancellous bone turnover by multiple slice analysis at distal radius: a study using peripheral quantitative computed tomography, 3. *Clin. Densitom.* 4 (3) (2001) 257-262.
18. H.M. Macdonald, S.A. Kontulainen, K.J. Mackelvie-O'Brien, *et al.*, Maturity- and sex-related changes in tibial bone geometry, strength and bone-muscle strength indices during growth: a 20-month pQCT study, *Bone* 36 (6) (2005) 1003-1011.
19. S.A. Kontulainen, H.M. Macdonald, K.M. Khan, H.A. McKay, Examining bone surfaces across puberty: a 20-month pQCT trial, *J. Bone Miner. Res.* 20 (7) (2005) 1202-1207.
20. T. Binkley, J. Johnson, L. Vogel, H. Kecskemethy, R. Henderson, B. Specker, Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in children with cerebral palsy, *J. Pediatr.* 147 (6) (2005) 791-796.
21. J.A. MacNeil, SK. Boyd, Load distribution and the predictive power of morphological indices in the distal radius and tibia by high resolution peripheral quantitative computed tomography, *Bone* 41 (1) (2007) 129-137.
22. D.C. Lee, V. Gilsanz, TAL. Wren, Limitations of peripheral quantitative computed tomography metaphyseal bone density measurements, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92 (2007) 4248-4253.
23. HM. Kronenberg, Developmental regulation of the growth plate, *Nature* 423 (6937) (2003) 332-336.
24. M. Trotter, RR. Peterson, Weight of the skeleton during post-natal development, *Am J Phys Anthropol* 33 (1970) 313-324.
25. S.M. Gam, J.M. Nagy, ST. Sandusky, Differential sexual dimorphism in bone diameters of subjects of European and African ancestry, *Am. J. Anthropol.* 37 (1972) 127-130.
26. J.A. DePriester, T.J. Cole, NH. Bishop, Bone growth and mineralization in children aged 4 to 10 years, *Bone Min.* 12 (1991) 57-65.
27. L. Mosekilde, L. Mosekilde, Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biomechanical competence in normal individuals., *Bone* 11 (2) (1990) 67-73.
28. V. Gilsanz, M.I. Boechat, R. Gilsanz, M.L. Loro, T.F. Roe, WG. Goodman, Gender differences in vertebral sizes in adults: biomechanical implications, *Radiology* 190 (1994) 678-682.
29. H.K. Genant, K. Engelke, T. Fuerst, *et al.*, Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art, *J. Bone Miner. Res.* 11 (1996) 707-730.
30. T.N. Hangartner, V. Gilsanz, Evaluation of cortical bone by computed tomography, *J. Bone Miner. Res.* 11 (1996) 1518-1525.
31. J.K. Gong, J.S. Arnold, SH. Cohn, Composition of trabecular and cortical bone, *Anat. Rec.* 149 (1964) 325-331.
32. A.V. Marcell, Adolescence, *in*: R.M. Kliegman, HE. Jenson, R.E. Behrman, B.F. Stanton (Eds.) Nelson Textbook of Pediatrics, eighteenth ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007, pp. 60-65.
33. V. Gilsanz, M.I. Boechat, T.F. Roe, M.L. Loro, J.W. Sayre, WG. Goodman, Gender differences in vertebral body sizes in children and adolescents, *Radiology* 190 (1994) 673-677.
34. V. Gilsanz, D.L. Skaggs, A. Kovanlikaya, *et al.*, Differential effect of race on the axial and appendicular skeletons of children, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (1998) 1420-1427.
35. S.P. Garnett, W. Hogler, B. Blades, *et al.*, Relation between hormones and body composition, including bone, in prepubertal children, *Am. J. Clin. Nutr.* 80 (4) (2004) 966-972.
36. E.M. Clark, A.R. Ness, JH. Tobias, Gender differences in the ratio between humerus width and length are established prior to puberty, *Osteoporos. Int.* 18 (4) (2007) 463-470.
37. H. Hasselstrom, K.M. Karlsson, S.E. Hansen, V. Gronfeldt, K. Froberg, LB. Andersen, Sex differences in bone size and bone mineral density exist before puberty. The Copenhagen School Child Intervention Study (CoSCIS), *Calcif. Tissue. Int.* 79 (1) (2006) 7-14.
38. S.R. Cummings, J.L. Kelsey, N.C. Nevitt, K.J. O'Dowd, Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures, *Epidemiol. Rev.* 7 (1985) 178-208.
39. V. Gilsanz, M.L. Loro, T.F. Roe, J. Sayre, R. Gilsanz, E. Schulz, Vertebral size in elderly women with osteoporosis: mechanical implications and relationship to fractures, *J. Clin. Invest.* 95 (1995) 2332-2337.
40. M.C.H. Van der Meulen, G.S. Beaupre, D.R. Carter, Mechanobiologic influences in long bone cross-sectional growth, *Bone* 14 (1993) 635-642.

41. W. Hogler, C.J. Blimkie, C.T. Cowell, *et al.*, A comparison of bone geometry and cortical density at the mid-femur between prepuberty and young adulthood using magnetic resonance imaging, *Bone* 33 (5) (2003) 771-778.
42. E. Seeman, Clinical review 137: sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 (10) (2001) 4576-4584.
43. R.T. Turner, G.K. Wakley, K.S. Hannon, Differential effects of androgens on cortical bone histomorphometry in gonadectomized male and female rats, *J. Orthop. Res.* 8 (4) (1990) 612-617.
44. V. Rochira, L. Zirilli, B. Madeo, *et al.*, Skeletal effects of long-term estrogen and testosterone replacement treatment in a man with congenital aromatase deficiency: evidences of a priming effect of estrogen for sex steroids action on bone, *Bone* 40 (6) (2007) 1662-1668.
45. J.P. Bonjour, G. Theintz, F. Law, D. Slosman, R. Rizzoli, Peak bone mass, *Osteoporos. Int.* 4 (Suppl. 1) (1994) 7-13.
46. S. Ferrari, R. Rizzoli, D. Slosman, J.P. Bonjour, Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (1998) 358-361.
47. E. Seeman, J.L. Hopper, L.A. Bach, *et al.*, Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis, *N. Engl. J. Med.* 320 (1989) 554-558.
48. J. Sainz, J.M. Van Tornout, M.L. Loro, J. Sayre, T.F. Roe, V. Gilsanz, Vitamin 1) receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal girls, *N. Engl. J. Med.* 337 (1997) 77-82.
49. J. Sainz, J.M. Van Tornout, J. Sayre, F. Kaufman, V. Gilsanz, Association of collagen type I $\alpha 1$ gene polymorphism with bone density in early childhood, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (1999) 853-855.
50. S. Ferrari, R. Rizzoli, T. Chevalley, D. Slosman, J.A. Eisman, P. Bonjour, Vitamin-D-receptor-gene polymorphisms and change in lumbar-spine bone mineral density, *Lancet* 345 (1995) 423-424.
51. J.K. Weaver, J. Chalmers, Cancellous bone: its strength and changes with aging and an evaluation of some methods for measuring its mineral content. I. Age changes in cancellous bone, *J. Bone Joint Surg.* 48A (1966) 289-298.
52. W.A. Merz, R.K. Schenk, A quantitative histological study on bone formation in human cancellous bone, *Acta. Anat.* 76 (1970) 1.
53. R.R. Recker, K.M. Davies, S.M. Henders, R.P. Heaney, M.R. Stegman, D.B. Kimmel, Bone gain in young adult women, *J. Am. Med. Assoc.* 268 (1992) 2403-2408.
54. V. Matkovic, T. Jelic, G.M. Wardlaw, *et al.*, Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis, *J. Clin. Invest.* 93 (1994) 799-808.
55. J.P. Bonjour, G. Theintz, B. Buchs, B. Slosman, R. Rizzoli, Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73 (1991) 555-563.
56. P.W. Lu, J.N. Briody, G.D. Ogle, *et al.*, Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study, *J. Bone Miner. Res.* 9 (1994) 1451-1458.
57. G. Theintz, B. Buchs, R. Rizzoli, *et al.*, Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75 (1992) 1060-1065.
58. A.M. Parfitt, Genetic effects on bone mass and turnover-relevance to black/white differences, *J. Amer. Coll. Nutr.* 16 (1997) 325-333.

ENFERMEDADES SUPRARRENALES POCO FRECUENTES

Insuficiencia suprarrenal de origen genético

Begoña Ezquieta Zubicaray

Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Hospital Materno Infantil.

Hospital G. Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Este resumen se ha enfocado a presentar brevemente las características genéticas de las distintas enfermedades congénitas, de presentación perinatal y tardía, que asocian insuficiencia suprarrenal primaria, secundaria de origen central u originada por fallo en otro tipo tisular. Nos ha interesado abundar en aspectos relacionados con la base molecular, mecanismo y recurrencia de las alteraciones, patrón hereditario y frecuencia de la enfermedad que fundamentan el consejo genético de las mismas. En las Tablas 1 y 2 se ha incluido esta información con algunos *links*⁽¹⁻⁵⁾ que la actualizan.

Las enfermedades congénitas que originan insuficiencia suprarrenal de aparición temprana son primordialmente monogénicas y todas ellas se engloban en el grupo de enfermedades raras (<5:100.000). El tipo de herencia es mendeliano son recesivas y autosómicas, excepto la hipoplasia adrenal congénita y la adrenoleucodistrofia, ligadas al X. A diferencia de las enfermedades dominantes en que la mutabilidad (puntos calientes) puede condicionar la prevalencia con la aparición de casos *de novo*, en las enfermedades recesivas es improbable que coincidan dos eventos mutacionales y cuando asistimos a la aparición de un caso suele tratarse frecuentemente de una homocigosis por consanguinidad (conocida ó no). Dado que los alelos portadores de alteraciones graves se autolimitan por la propia inviabilidad de los individuos afectados, la baja frecuencia de portadores en población general hace que el consejo genético sea requerido especialmente en el contexto intrafamiliar. Sólo en el caso de que la frecuencia de portadores

en población general sea importante se valorará el consejo genético de individuos que sean parejas de afectos o portadores. En algunos casos se observa cierta recurrencia de algunas alteraciones y se documentan distribuciones locales y efectos fundadores para algunos alelos, lo que puede facilitar el abordaje molecular dirigido a un panel de mutaciones definido para una u otra población (ver Tablas 1 y 2).

En relación con la "rareza" de estas entidades, mencionada en el título de esta mesa, precisaremos algunos aspectos que pueden condicionar el consejo genético de pacientes y familias. Ninguno de los defectos congénitos que causan insuficiencia suprarrenal pueden ser considerados frecuentes. La HSC por déficit de 21hidroxilasa (21OHD) es la patología de origen suprarrenal menos infrecuente en la etapa neonatal con una frecuencia de 1:14.000 en nuestro medio. Constituye sin embargo una sospecha no infrecuente en esta etapa, motivada por la frecuente combinación de los signos y datos bioquímicos que caracterizan la HSC (clitoromegalia + 17OHP "elevada", cierta pérdida salina + hipoglucemia + 17OHP "elevada", hiperpigmentación + 17OHP "elevada")⁽⁶⁾ ó por una elevación transitoria detectada en el cribado neonatal⁽⁷⁾. El estudio molecular se convierte en estos casos en un dato de ayuda para descartar/confirmar la enfermedad y en este contexto resulta imprescindible conocer "bien" tanto los alelos mutados como los alelos "normales" de la población incluyendo las variantes leves. Consideramos de interés incidir en estos aspectos y dedicaremos un último apartado a ello y como ejemplos claves: el análisis postcribado neonatal y los estudios en las parejas (de afectos y portadores con alteraciones graves) que se dirigen por tanto a una población general^(8,9).

En todas estas enfermedades las alteraciones son primordialmente de tipo puntual y pueden ser de-

Correspondencia:

bezquieta.hgugm@salud.madrid.org

tectadas por secuenciación. Si existen mutaciones recurrentes pueden aplicarse paneles de cribado una vez documentado su potencial de caracterización en la población concreta. En algunas entidades son frecuentes las deleciones y ello exige que se incluyan técnicas que las pongan de manifiesto porque son potencialmente alelos no amplificables, como es el caso de las dos causas primarias que de forma aislada pueden ocasionar la insuficiencia suprarrenal, la hipoplasia suprarrenal congénita (DAX1) y la HSC-21OHD (CYP21A2). Debe cuidarse, especialmente si existen genes homólogos y pseudogenes como ocurre frecuentemente en la HSC, que la amplificación sea específica del gen a estudio. Para las entidades en cuyos locus existan regiones duplicadas homólogas, CYP21A2, CYP11B1/CYP11B2 y POR, no debe obviarse el estudio, tanto de híbridos de deleción como de las duplicaciones REFS. En este contexto debe reseñarse también que las deleciones de DAX1 pueden no ser detectadas en arrays de CGH, aunque éstas incluyen la sonda NR0B1, deben confirmarse por FISH. Son diversos los tipos de función ejercida por las proteínas codificadas por cada uno de los genes alterados y se requiere la pérdida de función de ambos alelos (recesividad) ó del único alelo (ligada al X) para que aparezca el fenotipo clínico, especialmente en las formas graves neonatales. A veces se describen pacientes monoalélicos que, en las formas graves parecen más debidos a caracterizaciones parciales, y son más frecuentes en las formas más leves, en las que podría existir una implicación más poligénica. También se han documentado recientemente, algunos tipo de interacciones génicas (no propiamente bases poligénicas) en las formas más graves, como por ejemplo y la variante ApoE2 y la severidad del cuadro del síndrome Smith-Lemli-Opitz⁽¹⁰⁾, las variantes de hidroxilasas inespecíficas no suprarrenales de CYP3A4 y CYP19⁽¹¹⁾ que podrían mejorar el déficit mineralocorticoide de la HSC-21OHD y la interacción POR y 21OHD también sugerida⁽¹²⁾.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL CONGÉNITA PRIMARIA SIN HIPERPLASIA

La hipoplasia suprarrenal congénita ligada al X se debe a mutaciones del gen DAX1 (NR0B1), tanto deleciones detectadas generalmente por FISH como mutaciones puntuales⁽¹³⁾. Todos los varones con formas neonatales e historia familiar resultan positivos en el estudio de mutaciones pero el rendimiento diagnóstico del estudio DAX1 baja en las formas no familiares (50-70%). Se sospecha en varones con insuficiencia suprarrenal en el primer mes de vida en que los andrógenos y 17OHP son normales. El fallo también puede aparecer en la infancia ó más raramente debutar con pubertad retrasada (hipogonadismo hipogonadotrofo) e insuficiencia subclínica. La deleción puede englobar también al

locus DMD y al gen de la glicerol kinasa (deleción contigua de genes). En las formas de aparición más tardía debe hacerse diagnóstico diferencial con adrenoleucodistrofia, ambas son ligadas al X.

La proteína codificada por NR0B1 es un receptor nuclear que actúa como proteína coreguladora inhibiendo la actividad transcripcional de otros receptores nucleares como SF1 (NR5A1) y es un regulador dominante negativo de la transcripción mediada por retinoides. Se expresa en las etapas iniciales de diferenciación en gónadas, suprarrenal e hipotálamo, para posteriormente mantener la expresión en ovario. Aunque se creyó inicialmente que no se expresaba en testículos, se conoce en la actualidad que es requerido también en esta gónada⁽¹⁴⁾, los pacientes presentan hipogonadismo hipogonadotrofo. NR0B1 es requerido en la diferenciación y morfogénesis de gónada y suprarrenal e interacciona en el sistema determinante del sexo⁽¹⁵⁾; de hecho la duplicación del locus que incluye DAX1 causa reversión de sexo en individuos XY. Las mutaciones puntuales de codon de parada se detectan tanto en la forma de debut neonatal como en la tardía. Las portadoras pueden mostrar cierto grado de insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo hipogonadotrofo.

Las mutaciones de otro de los receptores nucleares NR5A1(SF1) que regula la expresión de citocromos de las vías de síntesis de esteroides causan generalmente disgenesia gonadal sin fallo suprarrenal⁽¹⁶⁾, y en ocasiones fallo ovárico prematuro⁽¹⁷⁾. Sin embargo el primer caso comunicado⁽¹⁸⁾ sí presentaba fallo suprarrenal y, de hecho, había sido inicialmente diagnosticado de hiperplasia lipóide. Las mutaciones suelen ser de tipo puntual.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL CONGÉNITA SECUNDARIA CENTRAL

La deficiencia de ACTH se debe primordialmente a mutaciones de TBX19⁽¹⁹⁾, proteína requerida para el inicio de transcripción del precursor de la ACTH (POMC). Se caracteriza por insuficiencia suprarrenal sin déficit mineralocorticoide. Las mutaciones de POMC⁽²⁰⁾ aunque sí ocasionan insuficiencia suprarrenal, no dan lugar al cuadro típico del déficit de ACTH, ya que se asocian obesidad precoz y pelo rojo. En una familia con déficit ACTH, se encontró ligamiento al locus de CRH (8q13).

La deficiencia de glucocorticoides familiar es debida a una resistencia a la ACTH debida en un 25% de los casos a mutaciones del gen del receptor de la ACTH-melanocortina⁽²¹⁾ (MC2R, tipo 1) aunque también puede deberse a fallos en una proteína que el receptor mencionado requiere para su función⁽²²⁾ (MRAP, tipo 2). El tipo 3 muestra ligamiento con otra región cromosómica, 8q12.1-21.2.

La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias

rias debida a mutaciones en *Prop1* da lugar a insuficiencia suprarrenal en las últimas etapas⁽²³⁾, GH, FSH, LH y TSH le anteceden. Las mutaciones en este factor de transcripción afectan a la ontogenia de las células que sintetizan estos factores tróficos de las correspondientes glándulas. En la deficiencia combinada ocasionada por mutaciones en *Pit1* sólo se afectan GH, TSH y prolactina. El panhipo se presenta con una frecuencia global de 1:7.000-1:10.000. El déficit de otros factores de transcripción hipofisarios, como *HESX1* en la displasia septoóptica que también puede asociar insuficiencia suprarrenal.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL DERIVADA DE DEFECTOS CONGÉNITOS QUE AFECTAN A OTROS TIPOS CELULARES

La insuficiencia suprarrenal que se desarrolla en etapas posteriores y es consecuencia de defectos congénitos que afectan a proteínas cuya función se ejerce en otros tipos tisulares, se describe a continuación.

La adrenoleukodistrofia ligada al X (ver Tabla 1) se debe a mutaciones⁽²⁴⁾ en el gen *ABCD1* que codifica por una proteína con actividad ATPasa similar al canal regulador del transporte implicado en la fibrosis quística, *CFTR*. Su alteración causa un defecto en la beta-oxidación peroxisomal y da lugar a la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en todos los tejidos, causando daño funcional en la corteza suprarrenal, sistema nervioso central y células de Leydig. También existe una forma neonatal autosómica que implica a distintas proteínas señal de los peroxisomas (PEX).

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz con retraso del crecimiento pre y post natal, retraso mental y malformaciones facial y cardíaca puede presentar insuficiencia suprarrenal. La alteración se encuentra en la esteroil delta 7 reductasa⁽²⁵⁾ *DHCR7* de los microsomas hepáticos. La falta de colesterol ocasiona que determinadas proteínas esenciales en morfogénesis (tipo “*hedgehog*”) que requieren la incorporación covalente de moléculas de colesterol en su dominio N-terminal para generar las señales intracelulares adecuadas. Existe cierta correlación aunque no es total y se atribuye a cierto componente de interacción génica con los alelos *ApoE2* mencionado⁽¹⁰⁾. Presenta recurrencia atribuida a un efecto fundador⁽²⁶⁾ para algunos alelos deficientes, como el portador de una variante intrónica que ocasiona un procesamiento incorrecto de mRNA. Se ha descrito una elevada frecuencia de portadores que no se relaciona con la frecuencia real de la enfermedad y se atribuye a letalidad prenatal y a ciertas ventajas evolutivas de los portadores⁽²⁷⁾.

El síndrome autoinmune poliglandular ó poliendocrinopatía autoinmune tipo I (APECED) se debe a

mutaciones en el gen *AIRE*⁽²⁸⁾, que fue el primer en implicado en autoinmunidad fuera del locus MHC del brazo corto del cromosoma 6. Da lugar a insuficiencia suprarrenal tipo Addison, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea crónica. Es una proteína nuclear que interacciona con ubiquitina en el proteasoma y es esencial en el establecimiento del nivel de autotolerancia. Sus mutaciones afectan a la localización subcelular y función transactivadora de la proteína⁽²⁹⁾. Es frecuente en algunas poblaciones concretas, como Finlandia, y se observa diseminación local y efecto fundador para algunas variantes alélicas severas. Falorni *et al*⁽³⁰⁾ encuentran 11 pacientes que presentan esta patología dentro de un grupo de 222 que presentan insuficiencia suprarrenal primaria.

El síndrome de Allgrove ó triple AAA (Acalasia-Addisonismo-Alacrima) se presenta con episodios hipoglucémicos y dificultades de alimentación debidas a la acalasia y atonía gástrica, aunque existe heterogeneidad⁽³¹⁾. Se debe a mutaciones en el gen *AAAS* que codifica por la proteína “aladin”⁽³²⁾. Se trata de mutaciones que generan proteínas truncadas y los pacientes suelen ser homocigotos. Esta molécula forma parte de un grupo de proteínas que contienen repeticiones de la unidad denominada WD (WD-repeat, regiones de 40 aa en cuyo extremo se encuentran los aminoácidos triptófano y aspartato cuyas siglas dan el nombre a la unidad repetida). Son proteínas de expresión neuroendocrina y cerebral que actúan como plataformas sobre las que tienen lugar interacciones de otras proteínas y que son fundamentales en el transporte citoplasmático-núcleo. Gozan de una gran diversidad funcional, desde transducción de señales a procesamiento de mRNA, aunque todavía están por caracterizar en profundidad. Se han descrito pacientes que no presentan la insuficiencia suprarrenal aunque se documentan mutaciones de *AAAS*⁽³³⁾. La asociación de afectación suprarrenal y neurológica la observamos también en la adrenoleukodistrofia.

En la parte final de la Tabla 1 se refieren otros déficits congénitos que pueden eventualmente originar insuficiencia suprarrenal, como por ejemplo la recientemente descrita en Prader-Willi⁽³⁴⁾.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA(HSC) NEONATAL: DÉFICITS RAROS

Con excepción de la deficiencia de esteroide 21-hidroxilasa, los déficits congénitos que causan HSC, al igual que todos los que hemos mencionado, son extremadamente raros. El 90-95% de los casos se deben a 21OHD, que constituye en sus formas graves una entidad “menos rara”, nunca una entidad frecuente (1:14.000). Si pueden considerarse frecuentes las formas no clásicas, alélicas de las primeras y con las que comparten alelos severos, y

los portadores (frecuencia deducida 1:60). El hecho de que exista en la HSC la posibilidad de una intervención prenatal, bien un tratamiento preventivo de la virilización de los fetos femeninos o una intervención reproductiva con selección preimplantacional, unido a la frecuencia de portadores en población general, hace imprescindible el consejo genético adecuado que ha de fundamentarse en los datos genotípicos.

La HSC comprende un conjunto complejo y heterogéneo de trastornos endocrinos hereditarios, que son consecuencia del déficit específico de alguna de las enzimas, ó de las proteínas auxiliares y de transporte, que participan en la biosíntesis suprarrenal de cortisol y/o aldosterona. Dos revisiones recientes aportan una visión amplia y completa del tema^(35,36). En la Tabla 2 se recogen los cuadros monogénicos clásicos y no clásicos y algunas entidades que asocian hiperandrogenismo de componente suprarrenal.

Se trata de enfermedades recesivas, tanto en sus formas clásicas como no clásicas, y la caracterización molecular requiere por tanto que sean documentadas las alteraciones de los alelos paterno y materno (segregación de las mutaciones). Los pacientes con formas clásicas son generalmente homocigotos, en las formas leves se encuentran más ejemplos de heterocigotos compuestos. En la 21OHD son frecuentes los heterocigotos compuestos también en las formas neonatales. Mientras que en las formas neonatales reconocemos actualmente únicamente cuadros monogénicos, dentro de las formas leves existen cuadros que ahora identificamos como poligénicos, en los cuales puede haber implicados algunos portadores, actuando esta variante como un componente más del fondo multifactorial⁽³⁷⁾.

La correlación genotipo/fenotipo da una medida muy directa de lo fuerte que es el componente monogénico pero es muy dependiente de que el genotipado y su interpretación sean completos y correctos. El cuadro clínico se deriva muy directamente de la acumulación de precursores al bloque y de la falta de los productos finales de la vía, cortisol y mineralocorticoide. En el caso de la proteína STAR la clínica inicialmente depende de este efecto para, en una segunda etapa hacerse más importante el efecto derivado del daño tisular ocasionado por la acumulación del colesterol que no pasa a la mitocondria. En aquellos déficits en que el bloqueo enzimático permite la acumulación de andrógenos, habrá virilización en el sexo femenino. Para aquellos que afectan a pasos enzimáticos iniciales comunes en suprarrenal y gónada, habrá feminización en el varón. En cuanto a la deficiencia POR, al estar implicado un enzima auxiliar de citocromos que actúan en diversas vías, la afectación podrá implicar

a otros tejidos: óseo, metabolismo hepático de fármacos, etc. A diferencia del resto de déficits tradicionalmente reconocidos, en los que el exceso de andrógenos fetales no virilizan a la madre, en la deficiencia POR aun no siendo los andrógenos circulantes elevados, sí se ha descrito virilización materna.

La hiperplasia lipoide se debe a mutaciones en la proteína STAR responsable del transporte del colesterol a la mitocondria^(38,39). Recientemente se ha descrito también algún caso aislado por mutaciones en el primer enzima de la vía, la colesterol desmolasa. Curiosamente aunque éste fue tradicionalmente el enzima considerado implicado en la HSC lipoide, estos pacientes no presentan hiperplasia. La forma no clásica ha sido descrita más recientemente⁽⁴⁰⁾.

Las mutaciones en el gen de la 3 β hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β HSDH) tipo 2 ocasionan las formas graves de este déficit^(41,42), no así las formas no clásicas (ver más abajo). La forma de pérdida salina puede ser letal aun con adecuada reposición debido al déficit en otros tejidos. Los varones presentan hipospadias y en el sexo femenino debe considerarse la aportación de estrógenos a partir de los 12 años, por la implicación del ovario.

La deficiencia de 17 α hidroxilasa/17-20liasa puede asociar alcalosis hipokaliémica a diferencia de la de su enzima homólogo, la esteroide 21-hidroxilasa⁽⁴³⁾. Al igual que la deficiencia de 11-hidroxilasa puede mostrar hipertensión. El déficit combinado 17-21 descrito en base a la interpretación de los datos bioquímicos ha resultado ser debido a la alteración monogénica de la P450 oxidorreductasa (POR), uno de los citocromos auxiliares de ambas hidroxilasas^(44,45). La POR es la proteína que transfiere los electrones desde el NADPH hasta los citocromos microsomales tipo II como la aromatas y las 17 y 21 hidroxilasas. Los individuos con deficiencia POR presentan un rango amplio de alteraciones de la esteroidogénesis, desde ni con genitales ambiguos hasta mujeres con ovario poliquístico^(46,47). El síndrome de Antley-Bixler que muestra dos tipos de fenotipos uno predominantemente óseo en el que se encuentran alteraciones en FGFR2 y otro que asocia alteración de la esteroidogénesis, con mutaciones en heterocigosis compuesta en POR⁽⁴⁸⁾.

Otro de los déficits combinados, el de 11- y 21-hidroxilasas, e incluso casos etiquetados como de déficit clásico de 11-hidroxilasa, han resultado en nuestra casuística déficits clásicos de 21-hidroxilasa (siete casos con genotipos: p.Ile173Asn+c.293-13C>G; c.293-13C>G+conversión; conversión en homocigosis; p.Arg357Trp + c.293-13C>G en dos casos; c.293-13C>G+híbrido deleción; p.Val282Leu + c.293-13C>G en una forma no clásica). En la actualidad nunca obviamos el análisis de CYP21A2

(21OHD) que generalmente precede al de CYP11B1 (11OHD), especialmente cuando el dato bioquímico que ha fundamentado el diagnóstico es neo ó perinatal y no ha incluido separación/extracción previa. Toneto-Fernandes *et al*⁽⁴⁹⁾ detectaron un 1% de déficits 11-OH entre pacientes con diagnóstico de 21OHD, aunque este estudio no incluyó genotipado, la cuantificación de los distintos metabolitos suprarrenales se realizaba por inmunoensayo precedido por HPLC.

La deficiencia de 11-hidroxilasa se debe a mutaciones generalmente puntuales en CYP11B1. El locus contiene dos genes homólogos, 11-hidroxilasa y aldosterona sintetasa (CYP11B2). Esta organización en tándem posibilita también la recombinación asimétrica (similar a la que ocurre entre gen y pseudogén CYP21A2) y se generan duplicaciones y deleciones. El híbrido de duplicación da lugar al hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides, y los híbridos de deleción (que pueden ser alelos no amplificables⁽⁵⁰⁾) ocasionan deficiencia de 11-hidroxilasa y debe garantizarse su detección en los estudios de diagnóstico molecular. Un patrón clínico/bioquímico combinado 21- y 11-hidroxilasa presentado por un paciente⁽⁵⁰⁾ que presentó un déficit bioquímico tipificable como de 11-hidroxilasa pero un cuadro clínico neonatal PS nos permitió documentar un híbrido de deleción que involucraba a los genes de la 11-hidroxilasa (CYP11B1) y aldosterona sintetasa (CYP11B2).

Como contrapartida a los patrones simples monogénicos que “explicaron” los patrones bioquímicos complejos que se habían atribuido a déficits combinados, como la deficiencia POR mencionado, nos encontramos ante cuadros leves que bioquímicamente sugerían un déficit específico y que sin embargo no son debidas a la alteración del gen supuesto⁽⁵¹⁾. Este es el caso de las llamadas formas no clásicas de 3bHSDH, que actualmente han quedado descartadas como debidas a alteraciones monogénicas y que podrían corresponder con un cuadro multifactorial.

Las formas atenuadas de HSC quedan fuera de este capítulo dedicado a la insuficiencia suprarrenal porque no la ocasionan pero por ser algunas de ellas alélicas y compartir mutaciones graves con las formas clásicas neonatales se citan en la Tabla 2. Speiser⁽⁵²⁾ ha revisado recientemente las formas no clásicas de HSC. Comentaremos brevemente tres puntos de reciente descripción: la deficiencia de DHEA sulfotransferasa descrita⁽⁵³⁾ en una paciente con pubarquia prematura e hiperandrogenismo anovulatorio por fallo de inactivación del andrógeno suprarrenal al convertirlo en el derivado inactivo DHEAS, el frecuente cuadro de hiperandrogenismo con patrón bioquímico de deficiencia no clásica de 3bHSDH relacionado con la insulino resistencia

presente en las pacientes con ovario poliquístico⁽⁵⁴⁾, y el hiperandrogenismo en portadores del déficit de 21OH, formas monoalélicas dentro de un contexto poligénico en el que intervendrían variantes sensibilizantes y protectoras⁽³⁷⁾; que a su vez, y en sentido inverso, condicionarían la baja expresividad de las formas crípticas bialélicas.

DEFICIENCIA DE ESTEROIDE 21-HIDROXILASA: CUANDO EL RETO ES TAMBIÉN “DESCARTAR” LA ENFERMEDAD

La determinación de 17Oh progesterona en la etapa neo y perinatal mediante inmunoensayos directos no está exenta de interferencias por otros esteroides^(6,55). Las elevaciones transitorias de 17OHP neonatales causan falsos positivos para HSC en las determinaciones del cribado neonatal⁽⁷⁾. En ausencia de pruebas bioquímicas más específicas como el tándem masas, el diagnóstico molecular actúa como herramienta secundaria de confirmación. La utilización del dato genotípico como dato de diagnóstico “previo” a la aparición de la forma clínica exige que esté bien validado el impacto fenotípico de cada uno de los alelos deficientes preferentemente en un número elevado de individuos (correlación genotipo/fenotipo). Si el locus es complejo debe ser especialmente verificada la validez del abordaje molecular aplicado, tanto en pacientes como en cromosomas normales. Algunos fallos de correlación descritos en el pasado resultaron tan sólo abordajes incorrectos: falsos homocigotos para la recurrente mutación de procesamiento del intrón 2 (c.293-13A>G alias 655G) al fallar la amplificación de uno de los alelos con la variante normal⁽⁵⁶⁾; falsos homocigotos para la mutación leve p.Val282Leu (alias p.Val281Leu) que eran en realidad hemizigotos por deleción⁽⁵⁷⁾, falsos alelos leves portadores de p.Pro31Leu (alias p.Pro30Leu) que presentaban la conversión adicional^(58,59) en 5', falsos portadores de la mutación grave p.Gln319Stop (p.Gln318Stop) en alelos con duplicación del gen8, Figura 1A). La HSC-21OHD, con su amplio espectro de formas clínicas, elevada frecuencia de la enfermedad y número limitado de alelos deficientes (incluso las variantes raras muestran recurrencia en distintas poblaciones) que incluye variantes leves y graves bien tipificadas, ha constituido un ejemplo único para realizar la validación clínica del abordaje molecular⁽⁶⁰⁾.

El hecho de que existan mutaciones recurrentes con efecto fenotípico documentado facilita la utilización del estudio molecular para “descartar” la enfermedad ó la situación de portador en una población no afecta. El panel de mutaciones recurrentes debe incluir también alelos raros que puedan presentar distribuciones locales^(61,62). En la medida que el estudio permita una caracterización superior al 95% resultará muy improbable (<0,5%) que

un caso negativo sea un afecto (dos alelos: 5% x 5% = 1%). En caso de existir consanguinidad ello ya no resultaría tan improbable (1 alelo: 5%) y el estudio debe incluir un análisis complementario que ponga de manifiesto una probable homocigosis para un alelo raro, que deberá ser caracterizado por secuenciación.

En la Tabla 3 se recogen los distintos tipos de alelos mutados y su frecuencia en 255 pacientes con formas clásicas (pierde-sal, PS y virilizante simple, VS)⁽⁶³⁾. El estudio de segregación es imprescindible ya que el mecanismo de conversión génica puede hacer que varias mutaciones puntuales se encuentren en el mismo alelo (en cis). Como vemos el estudio básico también incluye mutaciones leves dirigido a la caracterización de las formas no clásicas de la deficiencia; aunque observamos que, si bien en un número reducido, también están presentes en algunos casos en formas clásicas de la enfermedad, p.Pro31Leu y p.Val282Leu. Es importante identificar correctamente estas variantes. En el caso de la p.Pro31Leu es conocido que el alelo que incluye una conversión de la región promotora (5') tiene un comportamiento moderadamente severo^(58,59). Con respecto a la prevalente variante leve p.Val282Leu, resulta si cabe más importante la identificación en población general del pequeño número de alelos p.Val282Leu que pueden asociar una forma grave al ser el consejo genético derivado radicalmente distinto⁽⁶³⁾ (Fig 1B). No hemos de olvidar que pueden decidirse intervenciones de tipo clínico o reproductivo cuya indicación sólo va ligada con el riesgo de forma clásica de la enfermedad. La elevadísima frecuencia de este alelo leve en nuestro medio⁽⁶⁴⁾ impide que interpretemos todos los alelos p.Val282Leu como potencialmente severos. Además de las conversiones multiexónicas y dobles mutaciones que incluyen p.Val282Leu junto a mutaciones graves (11%) y un alelo que portaba una mutación rara adicional (<1%) p.Val282Leu; p.Gln317Stop en un paciente homocigoto, nueve alelos p.Val282Leu detectados en formas PS (en heterocigosis compuesta ó en hemizigosis con un alelo severo) mostraron una nueva variante intrónica c.292+5G>A adicional (2%) que afecta al procesamiento del mRNA⁽⁶³⁾. Dado el importante efecto fundador en la diseminación de alelos existente en esta enfermedad^(65,66) este alelo debe ser investigado en poblaciones relacionadas, como hemos documentado recientemente⁽⁶³⁾.

Los estudios en parejas de afectos y portadores se recogen en la columna adicional en la Tabla 3. En esta serie de 230 individuos que han solicitado consejo genético (parejas de afectos y portadores de HSC-21OHD) se les ha aplicado el panel de cribado definido para la detección de alelos deficientes en pacientes y se han detectado cuatro portadores de mutación grave (1:58: 1,7% [0,5-4,4]. Es impor-

tante reseñar que seis, fueron portadores del alelo aparentemente grave "p.Gln319Stop en duplicaciones del gen", que al incluir un gen funcional no es un alelo deficiente, como documentamos⁽⁶⁾. Por otro lado, se han detectado 27 portadores de la variante leve p.Val282Leu, 11,7% [7,4-16,1] frecuencia similar a la que habíamos detectado en muestras anónimas consecutivas del cribado neonatal (11,4%⁶⁴). En todos ellos se ha realizado el estudio complementario de la región intrónica que incluye la nueva variante mencionada del alelo complejo p.Val282Leu; c.292+5G>A⁽⁶³⁾. Se han podido descartar mutaciones severas en 226/230, 98% de las parejas, contribuyendo a evitar intervenciones prenatales terapéuticas ó reproductivas no indicadas.

Los estudios postcribado neonatal han constituido otro reto para el estudio molecular. Cuando se implementó el cribado neonatal de HSC en nuestro medio (años 90') no se encontraba disponible la confirmación molecular ya que la primera serie de población española fue reportada en 1995⁽⁶⁷⁾. A partir de 2000 se han genotipado de forma sistemática los casos positivos (confirmados en el cribado bioquímico) que han pasado a la Unidad de seguimiento clínico en el Hospital que centraliza el cribado neonatal de la Comunidad de Madrid, los cuales han sido revisados y en Huidobro *et al*⁽⁶⁸⁾ se recogen 76 casos positivos del cribado genotipados para CYP21A2, que incluyen 31 de HSC confirmada y 45 elevaciones transitorias, en las que tras seguimiento clínico y determinaciones seriadas de hasta un año, se descartó finalmente la enfermedad. En la Tabla 3 se incluye la distribución de alelos mutados y normales en los grupos de pacientes y casos en que se descartó la enfermedad. Todas las formas PS resultaron positivas en el cribado molecular (21/21). Observamos que un pequeño grupo de pacientes correspondió a formas crípticas neonatal que incluiría las formas no clásicas en ambos sexos y las formas virilizantes en varones, que mostraron dos alelos deficientes, siendo uno de ellos p.Ile173Asn (alias p.Ile172Asn) ó p.Val282Leu. Una de las formas VS se caracterizó parcialmente y se detectó un portador entre los casos que no desarrollaron la enfermedad. El resto de positivos del cribado bioquímico que resultaron negativos en el estudio molecular fueron etiquetados finalmente como elevaciones transitorias.

El análisis molecular facilitó el descartar la enfermedad en aquellos falsos positivos para HSC. La detección de la frecuente variante leve p.Val282Leu debe ser considerada como una variante de la normalidad, siempre que se haya descartado en este alelo la presencia de otra mutación severa incluida la variante intrónica comentada c.292+5G>A. Por el contrario la detección de un alelo grave debe interpretarse como potencial indicativa de caso afecto y aplicarse el estudio complementario de secuen-

ciación (Fig 2A). Debemos señalar que la mutación grave del intrón 2 c.293-13A>G es menos rara, siendo imprescindible interpretar adecuadamente los datos de segregación y secuenciación complementarios dando como positivas únicamente aquellas variantes de documentado efecto fenotípico⁽⁶⁹⁾ (Fig. 2).

La insuficiencia suprarrenal congénita, aunque constituye una patología poco prevalente en la etapa pediátrica, resulta modélica en cuanto al cono-

cimiento casi exhaustivo de las causas que la originan. El amplio espectro de proteínas funcionales implicadas: enzimas, receptores de membrana, proteínas auxiliares, receptores nucleares o factores reguladores de transcripción y proteínas de soporte del plegamiento, y el impacto del diagnóstico molecular en su caracterización, por ser entidades esencialmente monogénicas que se derivan muy directamente de la proteína implicada, han contribuido al conocimiento de su fisiopatología y a la aplicabilidad asistencial de los hallazgos moleculares.

Tabla 1. Bases genéticas y moleculares de la insuficiencia suprarrenal congénita monogénica.

Origen del déficit	Entidad	OMIM	Patrón herencia	Gen implicado	Locus	Tipo de proteína	Función	Afectación gonadal	Afectación neurológica	Malformaciones/Otras	Pierde sal	Alteraciones recurrentes	Consejo genético	Links ^{1,2,3,4}	HGMD mutaciones descritas (n)	Frecuencia ⁵ /100.000
Primario	Hipoplasia suprarrenal congénita	300200	Ligado a X	DAX1	Xp21.2	NR0B1	Factor transcripción	sí	no	HH	sí	Deleciones, resto no	Fam	OMIM ¹ , Genereview ²	161	no dato
	Hiperplasia suprarrenal congénita clásica (ver Tabla 2)															
Secundario	Disgenesia gonadal XY con/sin insuficiencia suprarrenal	612965	AD y AR	SF1	9q13	NR5A1	Factor transcripción	sí	no	HH	no	no	Fam	OMIM	30	no dato
	Deficiencia glucocorticoidea familiar Resistencia a	202200	tipo 1	AR	MCR2R (ACTHR)	18p11.2	Receptor	Receptor	no	no	no	no	Fam	OMIM	41	no dato
		607398	tipo 2	AR	MRAP	21q22.1	Proteína asociada a receptor	Transporte r. a. a membrana	no	no	no	no	Fam	OMIM	9	no dato
		609197	tipo 3	AR	STAR	21q22.1	Proteína transporte	Transporte colesterol	no	no	no	no	Fam	OMIM	0	no dato
	Deficiencia de ACTH	201400		AR	TBX19	1q23-q24	Factor transc. hipofisario	Transcripción P OMC	no	no	no	no	Fam	OMIM	13	no dato
	Deficiencia POMC	609734		R	POMC	2p23.3	Proteína precursora	Precursora ACTH	no	no	Obesidad p. elo rojo	no	Fam	OMIM	27	no dato
	Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias	262600	tipo 2	AR	PROP1	5q	Factor transc. hipofisario	Transcripción Pit1	sí	no	Panhipo	no	Fam	OMIM, Genereview	26	no dato
	Displasia septooptica	182230	tipo 5	AR	HESX1	3p21	Factor transc. hipofisario		no	sí	sí	no	Fam	OMIM	12	no dato
Afectación multi-orgánica	Adrenoleucodistrofia	300100	Ligado a X	ABCD1	Xq28	Transporte a peroxisoma	betaoxidación peroxisomas	no	sí	no	no	no	Fam	OMIM, Genereview	360	5
	Adrenoleucodistrofia neonatal autosómica	202370		AR	PEX1, 10, 13, 26	12p13.3, 7q21, 1p36, 2p15, 22q11	Peroxisomas	Biogénesis peroxisomas	no	sí	no	no	Fam	OMIM	5 (100, Zweifler y otras)	no dato
	S.Smith-Lemli-Opitz	270400		AR	DHCR7	11q12-q13	esteroide delta 7 reductasa	Síntesis colesterol	no	sí	sí	sí	Fam-algunas poblaciones	OMIM, Genereview	133	6,5
	S. Allgrove o Triple AAA (con/sin insuf.)	231550		AR	AAAS	1q13	WD-repeat (aladín)	Poro nuclear	no	sí	Acalasia Alágrima	no	Fam	OMIM	49	100 casos
	Poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (APECED)	240300		AR	AIRE	21q22.3	Nuclear-transcripción ubiquitina	Establece autotolerancia	no	sí	Poliendocrinopatía	no	Fam-algunas poblaciones	OMIM	78	no dato
	S.Kearns-Sayre	530000							no	sí	Otitompioglasia	no	Fam	OMIM	no dato	2
	Síndrome IMAGE	300290		AR	¿?	X	noSF1, noDAX1, noSTAR		sí	no	CIR, dismetaf anomalías genitales	no	Fam	OMIM	no dato	no dato
	Enfermedad Wolman (etapa adulta)	278000		AR	LIPA	10q24-q25	Lipasa lisosomal	hidrólisis colesterol esteres	no	sí	otros	no	Fam	OMIM	15	0,28
	Otros síndromes asociados: Hemocromatosis, Talasemias, forma leve E Wolman =CESD, Prader Willi													OMIM		ver Orphanet

¹ OMIM, Online mendelian inheritance in man, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim> acceso Febrero 28, 2010.

² <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/review>, acceso Febrero 28, 2010.

³ HGMD, Human gene mutation database, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>, acceso Marzo 02, 2010.

⁴ Orphanet, <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>, acceso Marzo 02, 2010.

Bornstein 2009 "Predisposing factors for adrenal insufficiency" N. Eng J Med 360, 2328.39.

Tabla 2. Bases genéticas y moleculares de la hiperplasia suprarrenal congénita.

Entidad	OMIM	Entidad relacionada	Patrón hereditario	Gen implicado	Locus	Función de la proteína	Perfil bioquímico Marcador	Andrógenos	Pierde sal	Hipertensión	Forma clínica	Links ^{1,2,3,4,5}	HGM D ³	Alteraciones recurrentes	Consejo genético	Frecuencia Orphanet ⁵	
Formas clásicas neonatales																	1:10.000 (HSC en conjunto)
Hiperplasia lipóide	201710		Monogénica recesiva	STAR	8p11.2	Proteína transportadora de colesterol		↓↓↓	sí	no	Grave		43	sí		Fam	
			Monogénica recesiva	CYP11A1	15q23-q24	Colesterol desmolasa		↓↓	sí	no	Grave	OMIM				Fam	
Déficit 3βhidroxiesteroide deshidrogenasa	201810		Monogénica recesiva	HSD3B2	1p13.1	Tipos 1 y 2	3βhidroxiesteroide deshidrogenasa	Pregnenolona y 17OH pregnenolona	↓↓	muy grave	no	Grave	OMIM	39		Fam	
Déficit 17αhidroxilasa	202110		Monogénica recesiva	CYP17	10q24.3	Gen	17αhidroxilasa/17αOH progesterona	Pregnenolona y Progesterona	↓↓	no	sí	Grave	OMIM			Fam	
Déficit 21-hidroxilasa	201910	Ehler Danlos (delección contigua CYP21A2-TNX)	Monogénica recesiva	CYP21A2	6p21.3	Gen y pseudogén	21-hidroxilación	17OH progesterona	↓↓↓	sí (vs. renina)	no	Grave	OMIM, Genereview	161	sí	Fam y Portadores pob general	1:12.000-1:15.000 (Pob. Española)
Déficit 11-hidroxilasa	202010	Hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides (Híbrido CYP11B1-CYP11B2)	Monogénica recesiva	CYP11B1	8q21	Gen y gen homólogo (CYP11B2)	11-hidroxilación	11 deoxicortisol	↓↓	no (sí en híbridos B1B2)	sí	Grave	OMIM	75	sí	Fam	
Déficit P450 oxidoreductasa	207410	S. Antley Bixler (también mutaciones en FGFR2), Metabolismo fármacos	Monogénica recesiva	POR	7q11.2	Gen	Enzima auxiliar	17OH prog y 17OH pregne	↓↓	sí/no	no	Grave	OMIM, Genereview	57	sí	Fam	<50 casos
Formas no clásicas (sin insuficiencia). Hiperandrogenismo de componente monogénico relacionado con suprarrenal																	
Lipóide	201710		Monogénica recesiva	STAR	8p11.2	Proteína transportadora de colesterol		N	no	no	Menos grave		43	sí		Fam	
Déficit 21-hidroxilasa	201910		Monogénica recesiva	CYP21A2	6p21.3	Gen y pseudogén	21-hidroxilación	17OH progesterona tras ACTH	↑	no	no	Leve	HGMD OMIM		sí	Mut graves Fam y Port pob general	1:100-1:1000
Déficit 11-hidroxilasa	202010		Monogénica recesiva	CYP11B1	8q21	Gen y gen homólogo (CYP11B2)	11-hidroxilación	11 deoxicortisol tras ACTH	↑	no	no	Leve	HGMD OMIM			Mut graves Fam y Port pob general	
Patrón bioquímico de déficit 3βHSDH no clásico		Relacionado con insulinoresistencia OPO	Poligénico			Múltiple		17OH pregnenolona	sólo clínica	no	no	Leve					
Deficiencia Sulfotransferasa			Monogénica recesiva			Gen	Inactivación DHEA	no DHEAS	↑	no	no	Leve	OMIM				
Hiperandrogenismo portadores CYP21A2			Poligénico (componentes dominantes y recesivos)			Múltiple			sólo clínica	no	no	Leve	OMIM			Port mut graves	

¹ OMIM, Online mendelian inheritance in man, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>, acceso Febrero 28, 2010.² <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/review>, acceso Febrero 28, 2010.³ Base locus-específica CYP <http://www.cypalleles.ki.se/>, acceso Febrero 28, 2010.⁴ HGMD, Human gene mutation database, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>, acceso Marzo 02, 2010.⁵ <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>, acceso Marzo 02, 2010.

Tabla 3. Distribución de frecuencias de alelos 21OHD en pacientes con forma clásica de deficiencia, individuos sanos de población general (parejas de pacientes y portadores con mutación severa 21OHD) y casos positivos postcribado neonatal.

Alelos 21OHD ¹		Pacientes ²		Parejas de pacientes ó portadores (población general)		Cribado neonatal		Elevaciones transitorias ⁹
GRAVE	LEVE o NORMAL	n=255 (510 alelos)		n=230		Pierde sal n=21	Críptica neonatal n=8 (NC y VS varones)	n=45
		% (alelos)	Intervalo 95%	Alelos (Frecuencia alélica)	Frecuencia portadores% (IC 95%)	% (nº alelos)	% (nº alelos)	% (nº alelos)
Híbridos de delección		14.5 (74)	1.4-17.7	0/460		14 (6)	12 (2)	0
Conversiones génicas ³		12 (61)	9.0-14.9	1 ^{3*} (0.002)	0.4 (0.01-2.4)	14 (6)	6 (1)	0
Dobles mutaciones graves ⁴		9.8 (50)	7.1-12.5	1 (0.002)	0.4 (0.01-2.4)	19 (8)		0
p.Pro31Leu(5' Conv) ^{5,6}		1.7 (9 ⁵)	0.5-3.0					0
	p.Pro31Leu ⁵	0.4 (2 ⁵)	0.1-1.4	0/460			6 (1)	0
c.293-13A/C>G		28 (142)	23.9-31.8	1 (0.002)	0.4 (0.01-2.4)	21 (9)	6 (1)	0
c.332-339del (8nt delección exón 3)		2 (11)	0.8-3.5	0/460		2 (1)		0
p.Ile173Asn ⁶		5.7 (29 ⁶)	3.6-7.8	0/460			25 (4)	0
p.[Ile237Asn;Val238Glu;Met240Lys]		1.2 (6)	0.1-2.2	0/460		2 (1)		0
p.Val282Leu; c.292+5G>A		1.5 (8)	0.4-2.7	0/460				0
	p.Val282Leu ⁶	0.6 (3 ⁶)	0.1-1.7	27 (0.060)	11.7 (7.4-16.1)		25 (4)	2.2 (2)
c.923dupT		1.5 (8)	0.4-2.7	0/460		2 (1)		0
p.Gln319Stop		12 (62)	9.2-15.1	1 (0.002)	0.4 (0.01-2.4)	12 (5)		1.1 (1)
Stop319Dup ⁷		0	0 ^{7*}	6 (0.013)	2.6 (0.3-4.9)		6 (1)	0
p.Arg357Trp		4 (21)	2.3-5.9	0/460		9 (4)		0
p.Arg427His ⁸		1 (5 ⁸)	0.3-2.2)	0/460		2 (1)		0
	p.Pro454Ser	0	0	2 (0.004)	0.8 (0.1-3.1)		6 (1)	0
Caracterización del panel ⁸ (nº alelos)		491/510 (96.3%)	94.5-98.0			57/58 (98%)		
Capacidad de caracterización completa (dos alelos segregados)		241/255 (94.5%)	91.5-97.5			28/29 (96%)		
Capacidad de caracterización parcial (un alelo)		9/255 (3.5%)	1.1-5.9			1/29 (3.4%)		
D6S273 homocigosis (alelos raros)		5/255 (2%)	0.6-4.5			0		
Frecuencia de portadores mutación grave					1.7 (0.5-4.4) 1:58			
Frecuencia de portadores mutación leve					12.6 (8.1-17.1) 1:8			

¹ Las mutaciones están listadas en el orden secuencial del gen. Se utiliza la nomenclatura recomendada por HGV.

² Sólo se incluyen los pacientes completamente caracterizados, no relacionados y con segregación confirmada.

³ Bajo este término se incluyen los alelos que incluyen mutaciones en varios exones y los alelos no amplificables portadores de conversiones grandes detectadas por Southern. *Caso que mostraba patrón de Southern de conversión y patrón de hemizigosis para todas las variantes polimórficas de la secuencia génica completa.

⁴ Dos mutaciones puntuales que segregan en un único alelo, siendo al menos una de ellas severa.

⁵ Alelos p.Pro31Leu que incluyen la conversión en 5' (número de acceso CP0115779, HGMD3).

⁶ Alelos predominantemente (44/48) asociados con formas virilizantes simples sin pérdida salina.

⁷ p.Gln319Stop en alelos que presentan duplicación del gen funcional y son por ello no deficientes^{8,9}. * Un paciente VS positivo para p.Ile172Asn en heterocigosis con alelo portador de Stop319Dup, no incluido en esta serie por ser considerado parcialmente caracterizado.

⁸ Variantes alélicas infrecuentes previamente documentadas en otras poblaciones o inicialmente descritas en pacientes españoles^{10,13,17,19} completan la caracterización: p.[Ile237Lys;Val238Glu;Met240Lys], p.[Gln317Stop;Val282Leu], p.Leu66fs, p.Gly292Ser, p.G425S en homocigosis, homocigosis para el marcador microsatélite D6S273 reveló la homocigosis y una consanguinidad no conocida¹⁹ p.Arg484fs (2671insCdelGG) en dos pacientes, p.Trp20Stop, p.Thr349fs en homocigosis por delección/conversión en el segundo alelo, y p.Phe307fsdelT, p.Gln229Stop, p.Gln475Stop, p.Gln154Stop, p.Thr349fs en pacientes heterocigotos compuesto con una mutación frecuente en su segundo alelo.

⁹ Definido tras seguimiento clínico y reevaluación seriada 17OH progesterona durante 6 m a 1 año.

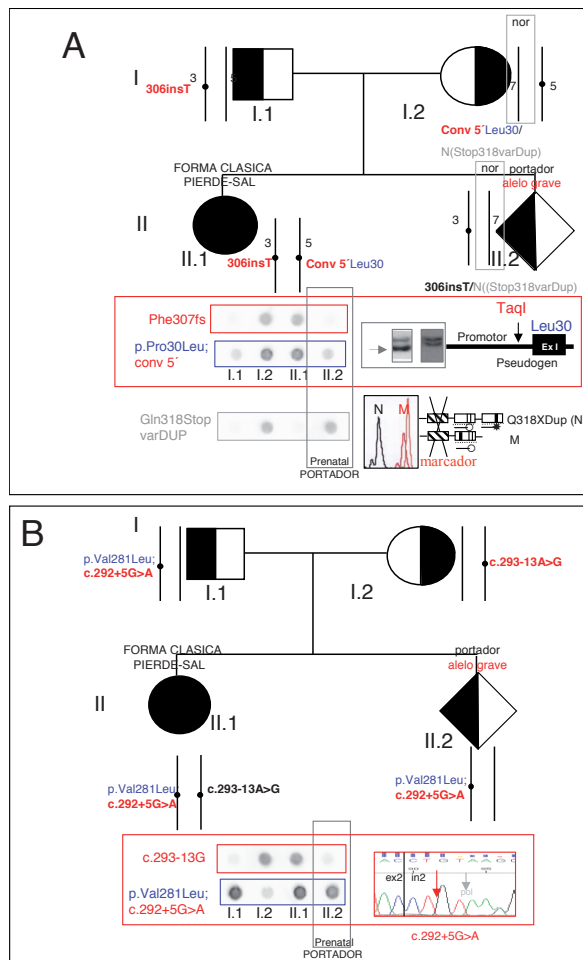


Figura 1A y 1B. Ejemplos de estudios familiares que incluyen prenatales de HSC con alelos complejos descritos en Ezquieta *et al.* (8,62). En 1A, el caso INDICE es una forma VS heterozigota compuesta para la mutación severa de desplazamiento de la fase de lectura Phe307insT y la conversión parcial⁽⁵⁷⁾ que incluye la región promotora 5' y la mutación puntual p.Pro31Leu (falso alelo leve en estudio limitado a cribado de mutaciones puntuales), la madre presentaba hiperandrogenismo. En esta misma familia el alelo normal materno muestra una duplicación del gen funcional que incluye la mutación p.Gln319Stop⁽⁸⁾ (falso alelo severo en estudio limitado a mutaciones puntuales). La muestra prenatal presenta por tanto "aparentemente" dos mutaciones graves segregadas. En nuestro estudio fue informada como portador y al nacimiento se comprobó que era un varón sano⁽⁸⁾. En 1B el caso INDICE es una forma PS heterozigota compuesta para la mutación severa más frecuente que afecta al procesamiento del mRNA en el intron 2 (c.293-13G alias 655G ó in2G) y un alelo complejo recientemente descrito⁽⁶²⁾ que porta la frecuente p.Val282Leu con una variante intrónica (c.292+5A) adicional que ocasionaría una pérdida de los 20 aminoácidos codificados por el exón 2 en la proteína. Este alelo hubiera sido considerado falsamente leve en un análisis incompleto.

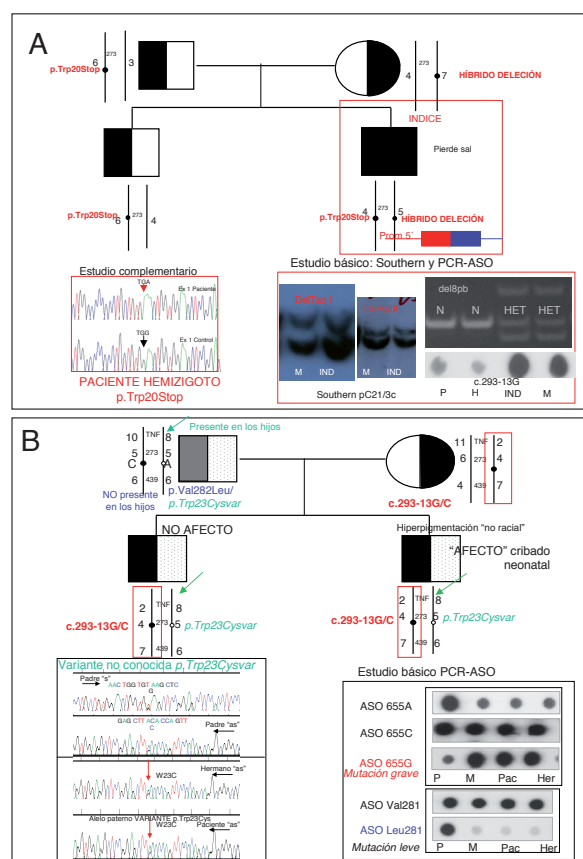


Figura 2A y 2B. Ejemplos de estudios postcribado neonatal de HSC en que el estudio molecular detectó un alelo grave y se aplicó secuenciación complementaria. En 2ª estudio de paciente PS (varón ya ingresado cuando se recibe dato cribado neonatal) hemigoto con híbrido de delección (con punto de ruptura entre los exones 3 y 4) y mutación rara p.Trp20Stop. Se da la peculiaridad de que el primer familiar estudiado en nuestro laboratorio fue una tía materna, habiendo sido solicitado el estudio del grupo familiar más adelante ya que en un estudio incompleto, dirigido únicamente a las mutaciones puntuales recurrentes, se había determinado una situación de portador para la frecuente mutación c.293-13A>G en el caso índice. El estudio familiar 2B muestra un paciente que hemos reportado recientemente⁽⁶⁵⁾ en el que el dato de cribado neonatal motivó la exploración exhaustiva e ingreso del paciente. El estudio mostró que era portador de la frecuente mutación grave c.293-12A>G, al igual que su hermano sano. El padre presentaba la frecuente mutación leve p.Val281Leu en el alelo no segregado por los hijos, el estudio de microsatélites confirmó estos datos. En el estudio complementario se detectó una variante de significado no conocido. El estudio de segregación familiar facilitó la interpretación de resultados, el informe molecular descartó una forma clásica en el paciente, lo que posteriormente fue confirmado con el seguimiento clínico y las determinaciones de 17OHP, una vez retirado el tratamiento que había sido instaurado⁽⁶⁵⁾.

Bibliografía

1. OMIM, Online mendelian inheritance in man, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
2. Genetests, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/Genetests/review>.
3. HGMD, Human gene mutation database, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
4. Base específica de alelos CYP, <http://www.cypalleles.ki.se>.
5. Orphanet, <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>.
6. Speiser PW. (2007) Interpretation of pediatric endocrine laboratory tests: pitfalls in steroid hormone measurements and genotyping. *Pediatr Endocrinol Rev*; Suppl 1:578-83.
7. Cavarzere P, Samara-Boustani D, Flechtner I, Dechaux M, Elie C, Tardy V, Morel Y, Polak M. Transient hyper-17-OHPemia: A clinical subgroup of patients at neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2009;285-92.
8. Ezquieta B, Beneyto M, Munoz-Pacheco R, Barrio R, Oyarzabal M, Lechuga JL, *et al*. Gene duplications in 21-hydroxylase deficiency: the importance of accurate molecular diagnosis in carrier detection and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2006; 26: 1172-1178.
9. Ezquieta B, Alonso M, Alvarez E, Arnao DR, Siguero JPL. Should 21-hydroxylase be considered in assisted reproductive technology programs? *Fertil Steril* 2007; 88: 1437-1444.
10. Witsch-Baumgartner M, Gruber M, Kraft H G, Rossi M, Clayton P *et al*. Maternal apo E genotype is a modifier of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: 577-584.
11. Gomes LG, Huang N, Agrawal V, Mendonça BB, Bachega TA, Miller WL. Extraadrenal 21-hydroxylation by CYP2C19 and CYP3A4: effect on 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jan;94(1):89-95. Epub 2008 Oct 28.
12. Scott RR, Gomes LG, Huang N, Van Vliet G, Miller WL. Apparent manifesting heterozygosity in P450 oxidoreductase deficiency and its effect on coexisting 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2318-22.
13. Reutens AT, Achermann JC, Ito M, Ito M, Gu WX, Habiby RL *et al*. Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84: 504-511.
14. Niakan KK, McCabe ERB. DAX1 origin, function, and novel role. *Molec Genet Metab* 2005; 86: 70-83.
15. Barrio R, Ezquieta B. Mecanismos genéticos de la diferenciación sexual: sus alteraciones. En "Actualizaciones en Endocrinología. Patología Gonadal y Biología Molecular" Editores: Yturriaga, Dieguez. Mac Graw Hill Inter Americana, 2000.
16. Lin L, Gu WX, Ozisik G, To W, Owen CJ, Jameson J L *et al*. Analysis of DAX1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (NR5A1) in children and adults with primary adrenal failure: ten years' experience. *J Clin Endocr Metab* 2006; 91: 3048-3054.
17. Lourenco D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M *et al*. Mutations in the NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *New Eng J Med* 2009; 360: 1200-1210, 2009.
18. Achermann JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. (Letter) *Nature Genet* 1999; 22: 125-126.
19. Vallette-Kasic S, Brue T, Pulichino AM, Gueydan M, Barlier A, David M *et al*. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency: an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations. *J Clin Endocr Metab* 2005; 90: 1323-1331.
20. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature Genet* 1998; 19: 155-157.
21. Clark A J L, Weber A. Molecular insights into inherited ACTH resistance syndromes. *Trends Endocr Metab* 1994; 5: 209-214.
22. Metherell L A, Chapple JP, Cooray S, David ; Becker C, Ruschendorf F *et al*. Mutations in MRAP, encoding a new interacting partner of the ACTH receptor, cause familial glucocorticoid deficiency type 2. *Nature Genet* 2005; 37: 166-170, 2005.
23. Bottner A, Keller E, Kratzsch J, Stobbe H, Weigel JF, Keller A *et al*. PROP1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 5256-5265.
24. Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr* 2005; 146: 528-532.

25. Nowaczyk, M. J. M.; Siu, V. M.; Krakowiak, P. A.; Porter, F. D. Adrenal insufficiency and hypertension in a newborn infant with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am. J. Med. Genet* 2001; 103: 223-225.
26. Witsch-Baumgartner M, Ciara E, Löffler J, Menzel H J.; Seedorf U, Burn, J *et al.* Frequency gradients of DHCR7 mutations in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome in Europe: evidence for different origins of common mutations. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 45-50.
27. Nowaczyk M J, Waye JS, Douketis J D. DHCR7 mutation carrier rates and prevalence of the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: where are the patients? *Am J Med Genet* 2006 140A: 2057-2062.
28. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *New Eng J Med* 2004; 350: 2068-2079.
29. Bjorses P, Halonen M, Palvimo JJ, Kolmer M, Aaltonen J, Ellonen P *et al.* Mutations in the AIRE gene: effects on subcellular location and transactivation function of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protein. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 378-392.
30. Falorni A, Laureti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, *et al.* Italian Addison Network Study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocr Metab* 2004; 89: 1598-1604.
31. Brooks BP, Kleta R, Stuart C, Tuchman M, Jeong A, Stergiopoulos SG *et al.* Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000-2005. *Clin Genet* 2005; 68: 215-221.
32. Tullio-Pelet A, Salomon R, Hadj-Rabia S, Mugnier C, de Laet MH.; Chaouachi, B *et al.* Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nature Genet* 2000; 26: 332-335.
33. Koehler K, Brockmann K, Krumbholz M, Kind B, Bonnemann C, Gartner J *et al.* Axonal neuropathy with unusual pattern of amyotrophy and alacrima associated with a novel AAAS mutation p.Leu430Phe. *Europ. J. Hum. Genet.* 16: 1499-1506, 2008.
34. de Lind van Wijngaarden R A, Otten B J, Festen DAM, Joosten KFM, de Jong FH, Sweep FCG, Hokken-Koelega ACS. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocr Metab* 2008; 93: 1649-1654.
35. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:181-92.
36. White PC and Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-291.
37. Ezquieta B, Oyarzabal M, Barrio R, Luzuriaga C, Hermoso F, Lechuga JL, *et al.* Monogenic and Polygenic Models Detected in Steroid 21-Hydroxylase Deficiency-Related Paediatric Hyperandrogenism. *Horm Res* 2009; 71: 28-37.
38. Katsumata N, Ohtake M, Hojo T, Ogawa E, Hara T, Sato N *et al.* Compound heterozygous mutations in the cholesterol side-chain cleavage enzyme gene (CYP11A) cause congenital adrenal insufficiency in humans. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87 3808-3813.
39. Kim CJ, Lin L, Huang N, Quigley CA, AvRuskin T W *et al.* Severe combined adrenal and gonadal deficiency caused by novel mutations in the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450scc. *J. Clin Endocr Metab* 2008; 93: 696-702.
40. Baker BY, Lin L, Kim CJ, Raza J, Smith CP, Walter L *et al.* Non-Classic Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia: A new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4781-4785.
41. Simard J, Durocher F, Mebarki F, Turgeon C, Sanchez R, Labrie Y *et al.* Molecular biology and genetics of the 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta-5-delta-4 isomerase gene family. *J Endocr* 1996; 150: S189-S207.
42. Welzel M, Wustemann N, Simic-Schleicher G, Dorr HG, Schulze E, Shaikh G *et al.* Carboxyl-terminal mutations in 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II cause severe salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocr Metab* 2008, 93: 1418-1425.
43. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17-Alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev* 1991;12: 91-108.
44. Flück CE, Pandey AV, Huang N, Agrawal V, Miller WL 1. P450 oxidoreductase deficiency - a new form of congenital adrenal hyperplasia.: *Endocr Dev.* 2008;13:67-81.
45. Arlt W, Walker EA, Draper N, Ivison HE, Ride JP, Hammer F, Chalder SM, Borucka-Mankiewicz M, Hauffa BP, Malunowicz EM, Stewart PM, Shackleton CH. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet.* 2004; 363: 2128-35.

46. Krone N, Dhir V, Iverson HE, Arlt W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency. *Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:162-72.
47. Huang N, Agrawal V, Giacomini KM, Miller WL. Genetics of P450 oxidoreductase: sequence variation in 842 individuals of four ethnicities and activities of 15 missense mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:1733-1738.
48. Huang N, Pandey AV, Agrawal V, Reardon W, Lapunzina PD, Mowat D *et al.* Diversity and function of mutations in p450 oxidoreductase in patients with Antley-Bixler syndrome and disordered steroidogenesis. *Am J Hum Genet.* 2005; 76:729-749. Epub 2005 Mar 25.
49. Tonetto-Fernandes V, Lemos-Marini SHV, Kuperman H, Ribeiro-Neto LM, Verreschi ITN, Kater CE. Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicenter Study Group : Serum 21-deoxycortisol, 17-hydroxyprogesterone, and 11-deoxycortisol in classic congenital adrenal hyperplasia: clinical and hormonal correlations and identification of patients with 11-beta-hydroxylase deficiency among a large group with alleged 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocr Metab* 2006; 91: 2179-2184.
50. Ezquieta B, Luzuriaga C Neonatal salt-wasting and 11-beta hydroxylase deficiency in a child carrying an homozygous deletion hybrid CYP11B2-CYP11B1 (Aldosterone synthase-11-hydroxylase). *Clin Genet* 2004; 66: 229-235.
51. Lutfallah C, Wang W, Mason JI, Chang YT, Haider A, Rich B *et al.* Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 2611-2622.
52. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10:77-82.
53. Noordam C, Dhir V, McNelis JC, Schlereth F, Hanley NA, Krone N, *et al.* Inactivating PAPSS2 mutations in a patient with premature pubarche. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2310-2318.
54. Carbanaru G, Prasad P, Scoccia B, Shea P, Hopwood N, Ziai F *et al.* The hormonal phenotype of nonclassic 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B) deficiency in hyperandrogenic females is associated with insulin-resistant polycystic ovary syndrome and is not a variant of inherited HSD3B2 deficiency. *J Clin Endocr Metab* 2004; 89: 783-794.
55. Nakamoto J, Fuqua JS. (2007) Laboratory assays in pediatric endocrinology: common aspects. *Pediatr Endocrinol Rev; Suppl* 1:539-54.
56. Day DJ, Speiser PW, Schultz E, Bettendorf M, Fitness J, Barany F *et al.* Identification of non-amplifying CYP21 genes using PCR-based diagnosis of 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 2039-2048.
57. Ezquieta B, Muñoz-Pacheco R, Santomé L, Ferreira B, García D, Casado C y The Collaborative Group for the Study of CAH . Pitfalls in the molecular diagnosis of 21OH deficiency due to point mutations identification without further characterizations of gene deletions and duplications. *Horm Res* 2008; 71 Suppl 1, 47th Annual Meeting ESPE.
58. Deneuve C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, *et al.* Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:207-213.
59. Ezquieta B, Cueva E, Varela J, Oliver A, Fernández J, Jariego C. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in children: association of adrenocorticotrophic hormone-stimulated 17-hydroxyprogesterone with the risk of compound heterozygosity with severe mutations. *Acta Paediatr* 2002a; 91: 892-898.
60. Forest MG, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y. 21-Hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann Endocrinol (Paris).* 2005 Jun;66:225-32.
61. Ezquieta B, Oyarzábal M, Jariego CM, Varela JM, Chueca M. A novel frameshift in the first exon of the 21-OH gene found in homozygosity in an apparently nonconsanguineous family. *Horm Res* 1999; 51:135-141.
62. Santomé Collazo JL, Cirujano Segura A, Ferreira Fernández B, Casado Fúnez C, Muñoz-Pacheco R, Ezquieta Zubizaray B. Formas virilizantes simples de hiperplasia suprarrenal congénita: adaptación y validación prospectiva del cribado molecular de diagnóstico (Ref. MEDCLI-D-09-00310R1, en prensa 2009)
63. Ezquieta B, Santomé L, Barrio R, Barrionuevo López-Siguero JP, Oliver A *et al.* Carrier detection and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia must identify "apparently mild" CYP21A2 alleles which associate neonatal salt-wasting disease. *Prenat Diagn* 2010 (en prensa).
64. Ezquieta B, Ruano MF, Dulin E, Arnao DR, Rodríguez A. Prevalencia de enfermedades recesivas frecuentes en población española mediante análisis de ADN en muestras del cribado neonatal. *Med Clin* 2005; 125: 493-495.

-
65. Wilson RC, Nimkarn S, Dunic M, Obeid J, Azar MR, Najmabadi H *et al.* Ethnic Specific Distribution of Mutations in 716 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Owing to 21-Hydroxylase Deficiency. *Mol Genet Metab* 2007; 90: 414–421.
66. Ezquieta B, Cueva E, Oyarzabal M *et al.* 2002b. Gene conversion (655 splicing mutation) and the founder effect (Q318X) contribute to the most frequent severe point mutations in congenital adrenal hyperplasia in the Spanish population. *Clin Genet* 62: 181-188.
67. Ezquieta B, Oliver A, Gracia R, Gancedo PG. Analysis of steroid 21-hydroxylase gene mutations in the Spanish population. *Hum Genet* 1995; 96: 198-204.
68. Huidobro B, Echevarría M, Roldán B, Ezquieta B, Dulín E, Ezquieta B *et al.* Cribado neonatal de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa (HSC-21OHD: elevaciones transitorias de 17OH progesterona. *Anales Pediatría* 2009; 70: Supl 1, 88.
69. Soriano Guillén L, Velázquez De Cuellar Paracchi M, Ezquieta B. [Usefulness of molecular analysis in the differential diagnosis of congenital 21-hydroxylase deficiency detected in neonatal screening.] *Med Clin (Barc)*. 2009 Sep 17.

ENFERMEDADES SUPRARRENALES POCO FRECUENTES

Mineralocorticoid disorders

Felix G. Riepe

*Division of Paediatric Endocrinology, Department of Paediatrics,
Christian Albrechts University, University Hospital Schleswig-Holstein,
24105 Kiel, Germany.*

ABSTRACT

Fluid balance, sodium and potassium homeostasis and blood pressure are regulated through the effect of aldosterone on polarized epithelial cells. Therefore, disturbances of sodium homeostasis can be caused either by insufficient biosynthesis of aldosterone in the adrenal gland or by disturbed aldosterone signalling at the polarized epithelial cells.

Aldosterone is insufficiently synthesized in various forms of congenital adrenal hyperplasia. An isolated form of aldosterone deficiency is caused by inactivating mutations of the aldosterone synthase gene *CYP11B2*. Through this, aldosterone is absent in the zona glomerulosa causing life threatening renal sodium loss and potassium retention. Aldosterone deficiency can be treated with 9 α -fluorocortisol.

Diseases caused by insufficient aldosterone signalling are called pseudohypoaldosteronism (PHA) because of the inadequately high aldosterone level. PHA is a rare heterogenous syndrome of mineralocorticoid resistance causing insufficient potassium and hydrogen secretion. PHA type I (PHA1) is causing neonatal salt loss, failure to thrive, dehydration and circulatory shock. Two different forms of PHA1 can be distinguished on the clinical and genetic le-

vel, showing either a systemic or a renal form of mineralocorticoid resistance. Systemic PHA1 is caused by mutations in the subunit genes (*SCNN1A*, *SCNN1B*, *SCNN1G*) of the epithelial sodium channel (ENaC). Renal PHA1 is caused by mutations of the mineralocorticoid receptor coding gene *NR3C2*. PHA1 can be treated with extensive sodium supplementation.

Fluid balance, sodium and potassium homeostasis and blood pressure are regulated through the effect of aldosterone on polarized epithelial cells. Therefore, disturbances of sodium homeostasis can be caused either by insufficient biosynthesis of aldosterone in the adrenal gland or by disturbed aldosterone signalling at the polarized epithelial cells. Aldosterone biosynthesis is disturbed in several form of congenital adrenal hyperplasia. These forms of steroidogenic defects are not discussed here. A small group of patients have an isolated form of aldosterone deficiency, a rare disease first described in the early 1960s causing hyponatremia ^(1, 2). The aldosterone signal is transduced by the mineralocorticoid receptor (MR) inducing the amiloride-sensitive epithelial sodium channel (ENaC) as the leading intracellular actor necessary for sodium conservation. Disruption of the intracellular MR signalling pathways leads to the clinical entity of pseudohypoaldosteronism (PHA).

Correspondencia:

Felix G. Riepe, MD

Assistant Professor of Pediatrics

Div. of Paediatric Endocrinology, Dept. of Paediatrics

Christian Albrechts University Kiel

University Hospital Schleswig-Holstein

Schwanenweg 20, D-24105 Kiel, Germany

Tel. +49 431 597 1622

Fax +49 431 597 1831

E-mail: friepe@pediatrics.uni-kiel.de

ADRENAL ALDOSTERONE BIOSYNTHESIS

Aldosterone is synthesized in the zona glomerulosa of the adrenal cortex by the action of four enzymes (Fig. 1). Cholesterol side chain cleavage enzyme, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, 21-hydroxylase and aldosterone synthase. Aldosterone synthase is a cytochrome P450 enzyme which is located in the mitochondria. Aldosterone is a bi-functional enzyme converting 11-deoxycor-

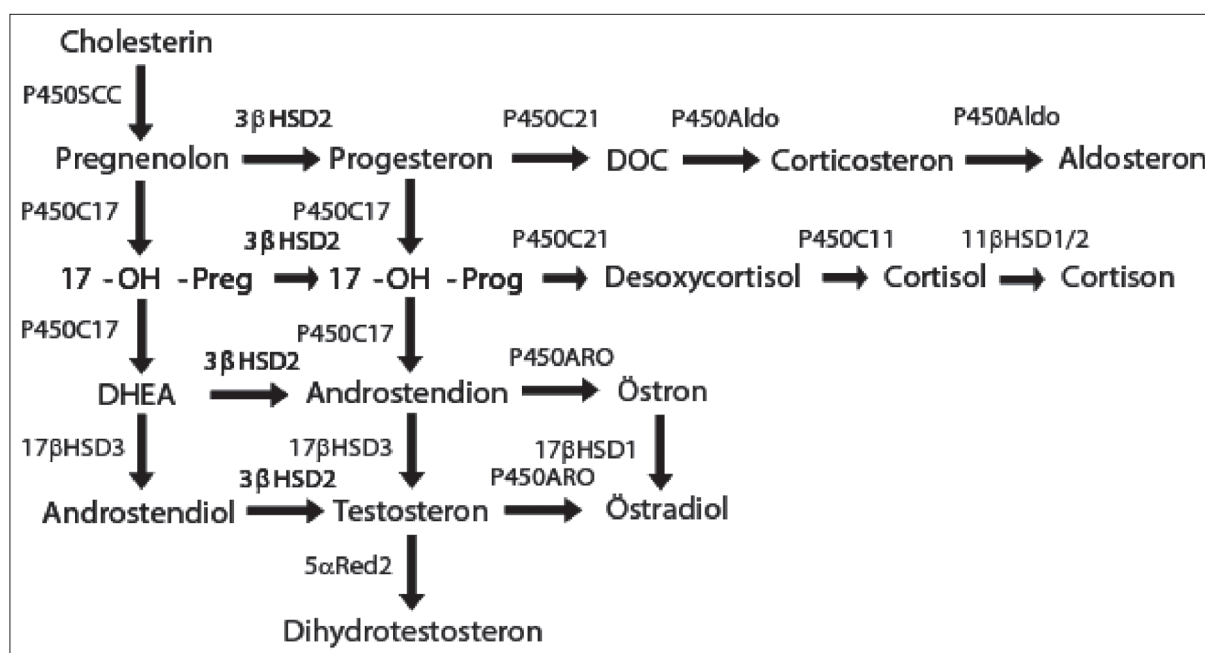


Figure 1. Steroidbiosynthesis. Differences within the different tissues (adrenals, gonads, etc.) are due to differential expression of the steroidogenic enzymes. The major location for mineralocorticoid biosynthesis is the zona glomerulosa of the adrenal gland. Steroids: DOC = 11-deoxycorticosterone, 17-OH-Preg = 17-hydroxypregnenolone, 17-OH-Prog = 17-hydroxyprogesterone, DHEA = dehydroepiandrosterone. Enzymes: P450SCC = 20,22 desmolase, 3βHSD2 = 3β-hydroxysteroid-dehydrogenase type 2, P450C17 = 17-hydroxylase/17,20-lyase, P450C21 = 21-hydroxylase, P450Aldo = aldosterone synthase, P450C11 = 11-hydroxylase, 17βHSD1 = 17β-hydroxysteroid-dehydrogenase type 1, 17βHSD3 = 17β-hydroxysteroid-dehydrogenase type 3, 5αRed2 = 5α-reductase type 2, P450ARO = aromatase.

ticosterone in corticosterone and corticosterone via 18-OH-corticosterone in aldosterone. Aldosterone synthase shows high homology with 11β-hydroxylase at the protein level⁽³⁾. Aldosterone synthase needs the redox partner adrenodoxin as well as adrenodoxin reductase as co-factors for its steroidogenic activity. The gene coding for aldosterone synthase is located on the long arm of chromosome 8 and is called *CYP11B2*⁽⁴⁾. *CYP11B2* expression is primarily controlled by angiotensin II and potassium via the angiotensin II receptor and potassium channels.

THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR

The MR acts as ligand-dependent transcription factor. MR is coded by the *NR3C2* gene. The *NR3C2* gene is localized on chromosome 4q31.1⁽⁶⁾. The mature MR protein consists of 984 amino acids and can be functionally subdivided in three domains, the N-terminal domain, the DNA-binding domain and the C-terminal ligand-binding domain (LBD). The N-terminal domain contains two distinct activation function (AF) domains, referred to as AF1a and AF1b⁽⁶⁾. In addition an inhibitory sequence was characterized. These regions are responsible for the recruitment of co-activators and co-repressors as well as a ligand-dependent interaction with the LBD⁽⁷⁾. The DNA-binding domain contains two zinc-fingers

formed by two groups of four cyteines binding two zinc atoms. These zinc-fingers establish the sequence specific contact to the DNA⁽⁵⁾. The crystal structure of the LBD has been studied recently^(8, 9).

THE EPITHELIAL SODIUM CHANNEL

The epithelial sodium channel (ENaC) constitutes the rate limiting step in sodium re-absorption in the apical membrane of epithelia⁽¹⁰⁾. It is characterized by a high selectivity for sodium over potassium and a high affinity for the potassium-sparing diuretics amiloride and triamterene. ENaC is a heteromultimeric protein consisting of three subunits, termed α, β and γ ENaC⁽¹¹⁾. The α, β and γ ENaC subunits are coded by the *SCNN1A* gene on chromosome 12p13, and the *SCNN1B* and the *SCNN1G* genes on chromosome 16p12. As deduced from the crystal structure of the ENaC orthologue ASIC1 channel, ENaC is likely a trimer consisting of three homologous subunits α, β and γ⁽¹²⁾. However, good evidence alternatively supports the presence of two α ENaC subunits in the functional channel⁽¹³⁾. All three subunits share about 35% homology at the amino acid level and adopt the same topology, with two transmembrane α helices, a short intracellular amino- and carboxy-terminal end and a large extracellular loop corresponding to about two thirds of the protein.

ALDOSTERONE ACTION ON EPITHELIAL CELLS

Filtrated sodium is reabsorbed from the glomerular filtrate and potassium is secreted through a tight epithelium in the kidney (Fig. 2). Sodium crosses the apical membrane and enters the epithelial cell through the ion selective ENaC. Sodium is actively exchanged against potassium at the basolateral membrane mediated by the Na, K-ATPase⁽¹⁴⁾. This generates a lumen-negative voltage that drives potassium facilitated through a selective potassium channel (ROMK) into the lumen. Aldosterone binds to MR after passively crossing the epithelial membrane. The ligand-bound receptor translocates into the nucleus and binds as dimer to response elements in the promoter regions of aldosterone target genes and initiates hormone-mediated gene transcription and repression⁽¹⁵⁾. The sodium transport machinery is initially activated by the transcription of signalling factors. Transepithelial sodium transport is hereby enhanced without a numerical increase in transport proteins. One early induced signalling

factor is serum- and glucocorticoid-induced kinase 1 (Sgk1)⁽¹⁶⁾. By the activation of additional proteins ENaC accumulates at the plasma membrane what enhances the transepithelial sodium transport⁽¹⁷⁾. In a later phase translation and allocation of ENaC proteins, basolateral Na+K+ATPase and apical K+ channels (ROMK) is enhanced^(18, 19).

HYPOALDOSTERONISM - ALDOSTERONE SYNTHASE DEFICIENCY

Aldosterone synthase deficiency is an autosomal recessively inherited disorder. Due to deficient adrenal zona glomerulosa aldosterone synthase activity, 11-deoxycorticosterone is not efficiently converted to aldosterone. Insufficient aldosterone secretion leads to decreased sodium reabsorption from and potassium secretion into the urine. All affected children present with frequent vomiting, failure to thrive, and severe, life-threatening salt-loss in the first weeks of life. The clinical severity of the disease decreases with age⁽²⁰⁾. Adolescents and adults

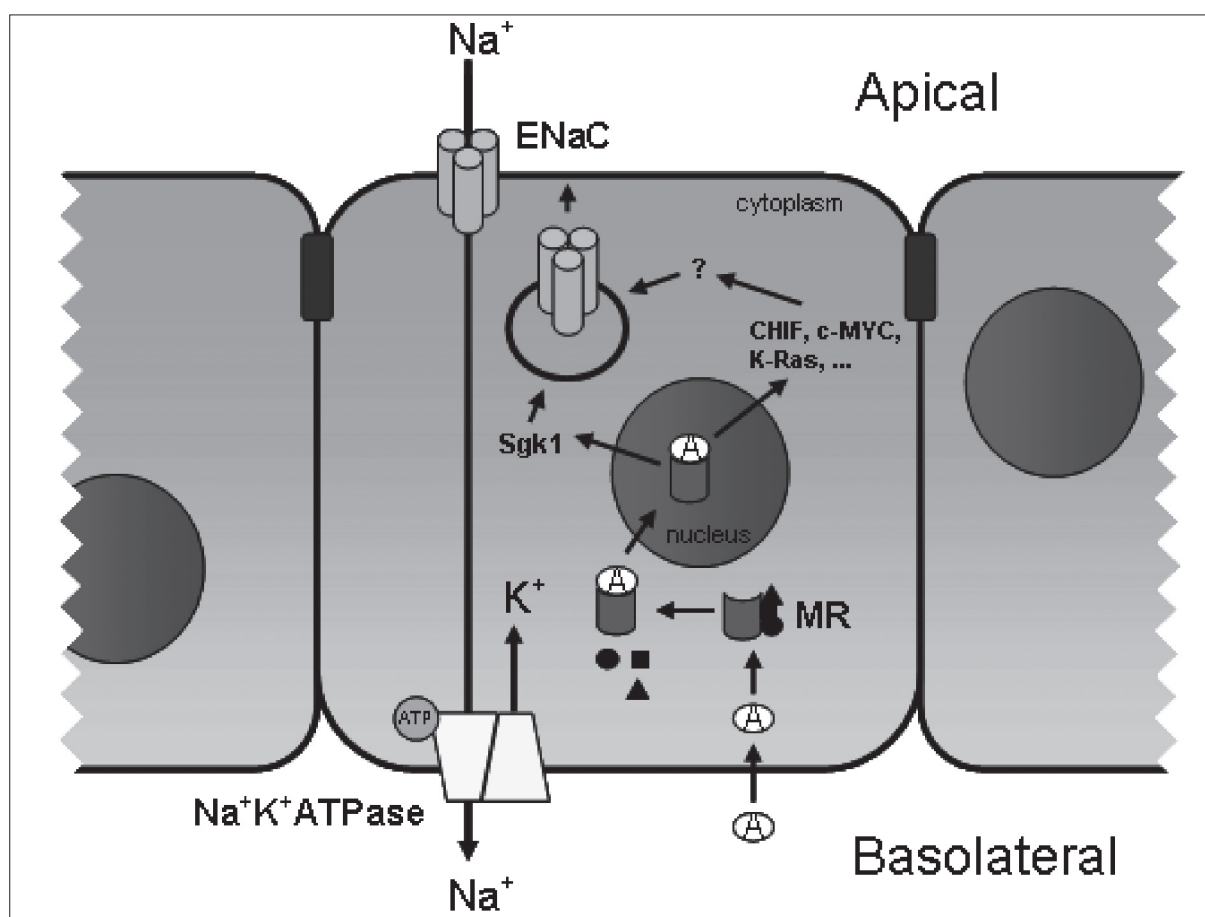


Figura 2. Sketch of the sodium reabsorption system in epithelial cells. Aldosterone binds to the mineralocorticoid receptor what initiates the dissociation of chaperone proteins. The steroid-receptor complex translocates into the nucleus, binds to MR binding sites of the DNA and induces or represses the transcription of various genes. Among others these genes include signalling factors like Sgk1 or the Ras family. By this, the epithelial sodium transport is increased without a numerical change of transport proteins by increasing the translocation of active ENaC and by increasing the open probability of ENaC. Later on aldosterone activates the transcription and translation of additional ENaC subunits and Na+K+ATPase proteins.

may show only the abnormal steroid pattern which persists throughout life⁽²¹⁾. The typical steroid profile in patients with aldosterone synthase deficiency consists of low to undetectable aldosterone plasma levels and elevated mineralocorticoid precursor levels. Renin secretion is increased because of poor feedback control. Patients can be categorized through the level of 18-hydroxycorticosterone (18-OH-B) into a type I and a type II deficiency. In type I deficiency 18-OH-B is decreased, whereas it is markedly elevated in type II. Treatment of aldosterone synthase deficiency consists of the substitution of 9 α -fluorocortisol, a steroid with high mineralocorticoid activity. Continued mineralocorticoid replacement after childhood is not always necessary⁽²⁰⁾.

Aldosterone synthase deficiency is caused by inactivating mutations of the *CYP11B2* gene^(22, 23). Approximately 30 mutations have been characterized scattered over the whole gene. The two variants of aldosterone synthase deficiency are caused by different mutations within the same gene. Until now, it is not possible to explain the two different hormonal phenotypes observed in patients on the molecular level. Most likely different changes of the interaction with the redox partner adrenodoxin due to structural changes of the molecule are responsible for these findings.

PSEUDOHYPOALDOSTERONISM

PHA is a rare heterogeneous syndrome of mineralocorticoid resistance leading to insufficient potassium and hydrogen secretion. The common clinical features are hyperkalemia, metabolic acidosis and elevated plasma aldosterone levels. PHA has been classified into three distinct clinical forms (Table 1)⁽²⁴⁾. This classification includes primarily salt losing syndromes, such as PHA type 1 and PHA type 3 and the potassium retaining PHA type 2. All forms are caused by a mineralocorticoid resistance due to disturbances in the mineralocorticoid mediated signal transduction. The clinical features and the underlying pathophysiology of PHA type 1 are described in detail in the following. PHA type 2 is characterized by hyperkalemia and hypertension. It has been described by Gordon et al. as heterogeneous syndrome with highly variable plasma aldosterone concentrations, suppressed plasma renin activity, various degrees of hyperchloremia and metabolic acidosis⁽²⁵⁾. Renal and adrenal functions are normal. PHA type 2 shows an autosomal dominant mode of inheritance. Deletions and mutations of two members of the WNK serine-threonine kinase family (WNK1 and WNK4) have been identified as disease causing⁽²⁶⁾. Gordon syndrome can be treated with thiazide diuretics⁽²⁷⁾. PHA type 3 comprises transient and secondary forms of salt-losing states caused by various pathologies of the kidney, intestine tract or sweat glands. Nephropathies such as urinary

tract infections and obstructive uropathies are the most frequent cause⁽²⁸⁻³¹⁾. Contrary to PHA1 and PHA2, the glomerular filtration rate is decreased in these cases. The mechanism resulting in transient mineralocorticoid resistance is not clear.

PSEUDOHYPOALDOSTERONISM TYPE 1

PHA1 is characterized by neonatal salt loss resistant to mineralocorticoid treatment⁽³²⁾. Laboratory findings are hyponatremia, hyperkalemia and metabolic acidosis. Plasma renin and aldosterone concentrations are highly elevated, reflecting a peripheral resistance of the kidney and other tissues to mineralocorticoids. The medical treatment of PHA1 consists of sodium supplementation. In addition ion exchange resins may be necessary in order to lower elevated potassium levels. Two forms of PHA1 can be distinguished at the clinical and genetic level⁽³³⁾. The severity of the disease and the phenotype of the two genetically different PHA1 forms vary noticeably.

AUTOSOMAL DOMINANT PHA1

Isolated renal resistance to aldosterone, leading to renal salt loss, hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis, failure to thrive, elevated plasma renin and aldosterone concentrations are the characteristics of autosomal dominant PHA1 (adPHA1)^(33, 34). The leading clinical sign is insufficient weight gain due to chronic dehydration. Hyperkalemia is generally mild and metabolic acidosis is not always detectable. The patients mainly manifest in early infancy. Medical treatment consists of sodium supplementation what is usually sufficient to lower the elevated potassium levels. Sodium supplementation becomes generally unnecessary by 1 to 3 years of age^(32, 35), what is explained by the maturation of the renal salt conservation abilities by the replacement of distal sodium reabsorption through proximal parts of the tubulus. Overall adPHA1 is the milder PHA1 form as the salt-loss is strictly restricted to the kidney. The clinical spectrum ranges from healthy unaffected patients, patients without electrolyte disturbances but elevated plasma renin and aldosterone levels to patients with clinically manifest renal salt loss⁽³⁶⁾. Elevated aldosterone levels are the only biochemical marker of adPHA1 in adulthood⁽³⁷⁾. However, reports from several families suggest that adult carriers of causative mutations might also have normal levels of aldosterone⁽³⁸⁾.

The underlying cause of adPHA1 is an inactivation of the human MR through mutations of the coding gene *NR3C2*⁽³⁴⁾. A considerable amount of *de novo* mutations are found in *NR3C2* in affected individuals⁽³⁶⁾. Familial *NR3C2* gene mutations can cause a very heterogeneous disease expression within one family. The reason for the incomplete penetrance

Classification of pseudohypoaldosteronism.

	PHA type	inheritance	phenotype	affected genes
1	systemic PHA	recessive	-systemic sodium loss -hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis, elevated renin and aldosterone -pulmonary manifestation possible -life-long disease	<i>SCNN1A</i> , <i>SCNN1B</i> , <i>SCNN1G</i>
	renal PHA	dominant	-renal sodium loss -hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis, elevated renin and aldosterone -decreasing salt loss over years	<i>NR3C2</i>
2	Gordon syndrome	dominant	-hyperkalemia, hypertension, hyperchloremic acidosis, suppressed renin, normal aldosterone	<i>WNK1</i> , <i>WNK4</i>
3	secondary PHA	none	-secondary to sodium loss, e.g. with nephropathies or diarrhea -hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis, elevated renin and aldosterone, low glomerular filtration rate with nephropathies	none

PHA pseudohypoaldosteronism

of the phenotype is not known. More than 50 different mutations in the human *NR3C2* gene causing adPHA1 have been described. These mutations are spread throughout the gene. The first *NR3C2* mutations were identified in the late 1990s⁽³⁴⁾.

AUTOSOMAL RECESSIVE PHA1

The systemic arPHA1 follows an autosomal recessive trait of inheritance. The clinical manifestation is most often within the neonatal period with severe dehydration and hyponatremia due to systemic salt loss, including kidneys, colon and sweat and salivary glands. Elevated sodium concentration in sweat and absent nasal or rectal transepithelial voltage differences can be used as diagnostic tools. Hyponatremia and hyperkalemia are combined with elevated plasma renin and aldosterone concentrations reflecting end organ resistance. Children suffering from arPHA1 often show pulmonary affections due to reduced sodium-dependent liquid absorption⁽³⁹⁾. On clinical grounds cough, tachypnea, fever and wheezing can be recollected⁽³⁹⁻⁴²⁾. Interestingly, no neonatal respiratory distress syndromes are reported in arPHA1 patients. In addition phenotypes showing cholelithiasis, skin rashes mimicking milia rubra or dermal infections, salt loss via the Meibomian glands or polyhydramnios are reported^(24, 43-45). The arPHA1 is a lifelong disease showing no improvement over time⁽⁴⁶⁾. Patients are prone to life-threatening salt losing crises combined with severe hyperkalemia and dehydration. Medical management consists of extensive salt supplementation. Additional measures may include the use of potassium lowering agents like ion exchangers.

The systemic form of PHA1 is caused by inactivating mutations of the ENaC subunit genes *SCNN1A* (chromosome 12p13.31), *SCNN1B* (chromosome 16p12.1) and *SCNN1G* (chromosome 16p12.1). Various *SCNN1A*, *SCNN1B* and *SCNN1G* mutations are reported to date. The majority of mutations are frameshift or nonsense mutations leading to truncated or completely abnormal proteins, which are non-functional. The first missense mutations were reported by Chang *et al.* in five consanguineous kindreds originating from the Near-East⁽⁴⁷⁾.

Bibliografía

1. Ulick S, Gautier E, Vetter KK, Markello JR, Yaffe S, Lowe CU. An Aldosterone Biosynthetic Defect in a Salt-Losing Disorder. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964;24:669-72.
2. Visser HK, Cost WS. A New Hereditary Defect in the Biosynthesis of Aldosterone: Urinary C21-Corticosteroid Pattern in Three Related Patients with a Salt-Losing Syndrome, Suggesting an 18-Oxidation Defect. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1964;47:589-612.
3. Mornet E, Dupont J, Vitek A, White PC. Characterization of two genes encoding human steroid 11 beta-hydroxylase (P-450(11) beta). *J Biol Chem.* 1989;264:20961-7.
4. Taymans SE, Pack S, Pak E, Torpy DJ, Zhuang Z, Stratakis CA. Human *CYP11B2* (aldosterone syntha-

- se) maps to chromosome 8q24.3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1033-6.
5. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE, *et al.* Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science.* 1987;237:268-75.
 6. Pascual-Le Tallec L, Lombes M. The mineralocorticoid receptor: a journey exploring its diversity and specificity of action. *Mol Endocrinol.* 2005;19:2211-21.
 7. Rogerson FM, Fuller PJ. Interdomain interactions in the mineralocorticoid receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;200:45-55.
 8. Fagart J, Huyet J, Pinon GM, Rochel M, Mayer C, Rafestin-Oblin ME. Crystal structure of a mutant mineralocorticoid receptor responsible for hypertension. *Nat Struct Mol Biol.* 2005;12:554-5.
 9. Bledsoe RK, Madauss KP, Holt JA, Apolito CJ, Lambert MH, Pearce KH, *et al.* A ligand-mediated hydrogen bond network required for the activation of the mineralocorticoid receptor. *J Biol Chem.* 2005;280:31283-93.
 10. Garty H, Palmer LG. Epithelial sodium channels: function, structure, and regulation. *Physiol Rev.* 1997;77:359-96.
 11. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, *et al.* Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature.* 1994;367:463-7.
 12. Jasti J, Furukawa H, Gonzales EB, Gouaux E. Structure of acid-sensing ion channel 1 at 1.9 Å resolution and low pH. *Nature.* 2007;449:316-23.
 13. Anantharam A, Palmer LG. Determination of epithelial Na⁺ channel subunit stoichiometry from single-channel conductances. *J Gen Physiol.* 2007;130:55-70.
 14. Pearce D, Bhargava A, Cole TJ. Aldosterone: its receptor, target genes, and actions. *Vitam Horm.* 2003;66:29-76.
 15. Robert-Nicoud M, Flahaut M, Elalouf JM, Nicod M, Salinas M, Bens M, *et al.* Transcriptome of a mouse kidney cortical collecting duct cell line: effects of aldosterone and vasopressin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:2712-6.
 16. Pearce D. SGK1 regulation of epithelial sodium transport. *Cell Physiol Biochem.* 2003;13:13-20.
 17. Snyder PM, Steines JC, Olson DR. Relative contribution of Nedd4 and Nedd4-2 to ENaC regulation in epithelia determined by RNA interference. *J Biol Chem.* 2004;279:5042-6.
 18. Mick VE, Itani OA, Loftus RW, Husted RF, Schmidt TJ, Thomas CP. The alpha-subunit of the epithelial sodium channel is an aldosterone-induced transcript in mammalian collecting ducts, and this transcriptional response is mediated via distinct cis-elements in the 5'-flanking region of the gene. *Mol Endocrinol.* 2001;15:575-88.
 19. Yoo D, Kim BY, Campo C, Nance L, King A, Maouyo D, *et al.* Cell surface expression of the ROMK (Kir 1.1) channel is regulated by the aldosterone-induced kinase, SGK-1, and protein kinase A. *J Biol Chem.* 2003;278:23066-75.
 20. Rosler A. The natural history of salt-wasting disorders of adrenal and renal origin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:689-700.
 21. Peter M, Partsch CJ, Sippell WG. Multistep analysis in children with terminal aldosterone biosynthesis defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1622-7.
 22. Mitsuuchi Y, Kawamoto T, Miyahara K, Ulick S, Morton DH, Naiki Y, *et al.* Congenitally defective aldosterone biosynthesis in humans: inactivation of the P-450C18 gene (CYP11B2) due to nucleotide deletion in CMO I deficient patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;190:864-9.
 23. Mitsuuchi Y, Kawamoto T, Naiki Y, Miyahara K, Toda K, Kuribayashi I, *et al.* Congenitally defective aldosterone biosynthesis in humans: the involvement of point mutations of the P-450C18 gene (CYP11B2) in CMO II deficient patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;182:974-9.
 24. Kuhnle U. Pseudohypoaldosteronism: mutation found, problem solved? *Mol Cell Endocrinol.* 1997;133:77-80.
 25. Gordon RD. Syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate. *Hypertension.* 1986;8:93-102.
 26. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, *et al.* Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science.* 2001;293:1107-12.
 27. Disse-Nicodeme S, Achard JM, Desitter I, Houot AM, Fournier A, Corvol P, *et al.* A new locus on chromosome 12p13.3 for pseudohypoaldosteronism type II, an autosomal dominant form of hypertension. *Am J Hum Genet.* 2000;67:302-10.

28. Bulchmann G, Schuster T, Heger A, Kuhnle U, Joppich I, Schmidt H. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to posterior urethral valves. A case report and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg.* 2001;11:277-9.
29. Maruyama K, Watanabe H, Onigata K. Reversible secondary pseudohypoaldosteronism due to pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:1069-70.
30. Dolezel Z, Starha J, Novotna D, Dostalkova D. Secondary pseudohypoaldosteronism in an infant with pyelonephritis. *Bratisl Lek Listy.* 2004;105:435-7.
31. Perez-Brayfield MR, Gatti J, Smith E, Kirsch AJ. Pseudohypoaldosteronism associated with ureterocele and upper pole moiety obstruction. *Urology.* 2001;57:1178.
32. Cheek D, Perry J. A salt wasting syndrome in infancy. *Arch Dis Child.* 1958;33:252-6.
33. Geller DS. Mineralocorticoid resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62:513-20.
34. Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Vallo Boado A, Schifter S, Bayer M, Chang SS, *et al.* Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet.* 1998;19:279-81.
35. Kuhnle U, Nielsen MD, Tietze HU, Schroeter CH, Schlamp D, Bosson D, *et al.* Pseudohypoaldosteronism in eight families: different forms of inheritance are evidence for various genetic defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:638-41.
36. Riepe FG, Finkeldei J, de Sanctis L, Einaudi S, Testa A, Karges B, *et al.* Elucidating the underlying molecular pathogenesis of NR3C2 mutants causing autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4552-61.
37. Geller DS, Zhang J, Zennaro MC, Vallo-Boado A, Rodriguez-Soriano J, Furu L, *et al.* Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1: mechanisms, evidence for neonatal lethality, and phenotypic expression in adults. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1429-36.
38. Riepe FG, Krone N, Morlot M, Peter M, Sippell WG, Partsch CJ. Autosomal-dominant pseudohypoaldosteronism type 1 in a Turkish family is associated with a novel nonsense mutation in the human mineralocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2150-2.
39. Kerem E, Bistrizter T, Hanukoglu A, Hofmann T, Zhou Z, Bennett W, *et al.* Pulmonary epithelial sodium-channel dysfunction and excess airway liquid in pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med.* 1999;341:156-62.
40. Hanukoglu A, Bistrizter T, Rakover Y, Mandelberg A. Pseudohypoaldosteronism with increased sweat and saliva electrolyte values and frequent lower respiratory tract infections mimicking cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1994;125:752-5.
41. Marthinsen L, Kornfalt R, Aili M, Andersson D, Westgren U, Schaedel C. Recurrent Pseudomonas bronchopneumonia and other symptoms as in cystic fibrosis in a child with type I pseudohypoaldosteronism. *Acta Paediatr.* 1998;87:472-4.
42. Schaedel C, Marthinsen L, Kristoffersson AC, Kornfalt R, Nilsson KO, Orlenius B, *et al.* Lung symptoms in pseudohypoaldosteronism type 1 are associated with deficiency of the alpha-subunit of the epithelial sodium channel. *J Pediatr.* 1999;135:739-45.
43. Hanaki K, Ohzeki T, Litsuka T, Nagata I, Urashima H, Tsukuda T, *et al.* An infant with pseudohypoaldosteronism accompanied by cholelithiasis. *Biol Neonate.* 1994;65:85-8.
44. Martin JM, Caldach L, Monteagudo C, Alonso V, Garcia L, Jorda E. Clinico-pathological analysis of the cutaneous lesions of a patient with type I pseudohypoaldosteronism. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2005;19:377-9.
45. Wong GP, Levine D. Congenital pseudohypoaldosteronism presenting in utero with acute polyhydramnios. *J Matern Fetal Med.* 1998;7:76-8.
46. Zennaro MC, Lombes M. Mineralocorticoid resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15:264-70.
47. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rosler A, Mathew PM, Hanukoglu I, *et al.* Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet.* 1996;12:248-53.

PATOLOGÍA HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA

Hormona de crecimiento: dudas razonables después de más de tres décadas de experiencia

M. Pombo, L. Castro-Feijóo

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela.

INTRODUCCION

La valoración de la reserva de hormona de crecimiento (GH) conlleva muchas dificultades. El criterio más aceptado en la actualidad, a la hora de plantearse el diagnóstico de un déficit de hormona de crecimiento, se basa en la necesidad de una valoración clínica rigurosa del paciente, previa a la evaluación bioquímica. El patrón de crecimiento del niño, la historia clínica y la exploración física siguen siendo las bases para la valoración de la talla baja. Si dichos datos sugieren que el niño puede padecer una deficiencia de GH, la determinación de las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFI) y de su principal proteína transportadora (IGFBP3) deben ser, por lo menos para distintos profesionales y para lo aconsejado en algunos informes de consenso, las pruebas iniciales. Cuando el déficit de GH es congénito y severo, el diagnóstico se confirma fácilmente. El problema surge con los casos menos obvios y aunque en nuestro medio, en general, se acepta que es necesario realizar dos pruebas de estímulo para confirmar el diagnóstico, también es bien cierto que todos estamos convencidos de que tal estrategia no siempre conduce a la adopción de la mejor actitud para afrontar el tratamiento de la talla baja.

PRUEBAS PARA VALORAR LA SECRECIÓN DE GH

¿Hasta que punto podemos confiar en las pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento? El diagnóstico de la deficiencia de GH se ha basado, en lo que al laboratorio se refiere, en la ausencia de respuesta a dos pruebas de estimulación pero, y esto sí que ya nadie lo discute por resultar más que evidente, la validez de tal criterio se cuestiona cada vez más, tal como ya indicamos. La mejor demostración de que no existe una prueba ideal y

de la falta de consenso en los métodos de medida es que existen más de 6.000 artículos en la literatura sobre el diagnóstico bioquímico del déficit de GH y que se han descrito al menos 34 pruebas de estimulación de GH que se protocolizaron en 189 combinaciones diferentes⁽¹⁾.

La prueba ideal sería aquella que fuese altamente reproducible, que generase un estímulo potente de secreción de GH y que tuviera un perfil de seguridad favorable⁽²⁾. Desafortunadamente esa prueba no existe⁽³⁾. Si bien se han utilizado algunas pruebas de estímulo fisiológicas (sueño y ejercicio), las pruebas más frecuentemente usadas en la actualidad son farmacológicas (Tabla 1)⁽²⁾. Sus principales limitaciones son:

1. Comportan un alto grado de estrés y molestias. El estrés inespecífico que precede a las pruebas, habitual en los niños, puede elevar los niveles basales de GH y bloquear la posterior respuesta hormonal al estímulo.
2. Son potencialmente peligrosas. Todos los agentes farmacológicos que estimulan la secreción de GH condicionan efectos colaterales, entre los que se incluyen los siguientes: náuseas, somnolencia e hipotensión, hipoglucemia, broncoespasmo y arritmia cardíaca. Se han descrito muertes por hipoglucemia inducida por insulina y por sobredosificación de arginina.
3. Los límites de corte para definir la normalidad y la patología son arbitrarios, habiendo pasado de 2,5 ng/mL a 7 ng/mL y a 10 ng/mL, sin justificación científica, y tales puntos de corte han estado más relacionados con la disponibilidad de la GH que con los cambios en los métodos de medida de su concentración. En general, en las últimas décadas se ha venido aceptando el último de los niveles se-

Tabla 1. Pruebas de estimulación de GH.

ESTÍMULO	PROCEDIMIENTO Y DOSIS	MUESTRAS	OBSERVACIONES
Insulina regular	0,1-0,15 UI/Kg peso; ev. Reducir la dosis a 0,05 U/kg de peso en caso de insuficiencia hipofisaria, especialmente en deficiencia de ACTH.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min.	Valorable si la glucemia disminuye un 50% respecto a la basal o aparece clínica de hipoglucemia. Contraindicada si existen antecedentes de convulsiones o crisis de hipoglucemia.
Clonidina (2.[2,6-diclorfenil]-amino-2-imidazoline)	<10 años:0,075 mg/m ² SC; vo. >10 años: 0,15 mg/m ² SC; vo.	- 30, 0, 30, 60, 90, 120, 150 min. En caso de realizar la prueba corta, extracciones hasta los 90 min.	Produce somnolencia e hipotensión. En caso de presentar hipotensión grave y bradipnea, inyectar naloxona (0,01 mg/Kg peso) iv, im ó sc.
L-Dopa (L-3,4-Dihidroxi-fenilalanina)	<15 kg de peso:125 mg; vo. <35 Kg de peso: 250 mg;vo. >35 Kg de peso: 500 mg;vo.	- 30, 0, 30, 60, 90, 120 min.	Puede producir náuseas, vómitos, vértigo, cefalea. Alta incidencia de falsos negativos
Propranolol + ejercicio	1.-Propranolol: 0,5 mg/Kg peso (máximo 40 mg) 2.- Reposo 3.- A la 1 y 1/2 horas, realizar 20-30 min de ejercicio intenso en forma regular (bicicleta ergométrica o subir y bajar escaleras.	- 30, 0, 90, 110 min.	Contraindicado en pacientes asmáticos.
Arginina HCL (Clorhidrato de Arginina)	0,5 gr/Kg de peso (máx:30 gr), en infusión EV 10% arginina HCL en NaCL 0,9%, a ritmo constante durante 30 mn.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min.	Puede provocar náuseas e irritación local en la zona de infusión.
Arginina HCL + Insulina	Se hace test de arginina HCL y 60 mn. después se administra la insulina.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 80, 90, 105, 120, 150 min.	Puede provocar náuseas.
Glucagon	0,1 mg/Kg de peso ; im ó sc. (máximo 1 mg).	- 30, 0, 30, 60, 90, 120 min.	Puede provocar dolor abdominal, náuseas y vómitos. Puede combinarse con propranolol (0,75 mg/kg peso vo, 2 horas después del glucagón.
Ornitina HCL (Clorhidrato de ornitina)	12 gr/ m ² SC, en infusión ev; Ornitina HCL 6,25 % en 0,9% de NaCL a ritmo constante durante 30 min.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min.	Puede ocasionar palidez, náuseas y vómitos.
GHRH	1 µg/Kg peso; bolus ev.	- 30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min.	Puede producir rubor facial transitorio y sensación de sabor metálico.

SC: superficie corporal; vo: vía oral; ev: endovenoso; im: intramuscular; sc: subcutáneo; min:minutos

Nota: Estas son algunas de las pruebas de estimulación de utilización más frecuente. Existen diversos protocolos de pautas y dosis, según los diferentes grupos de trabajo.

ñalados como pico mínimo si se utiliza el estándar 80/505 de la Organización Mundial de la Salud, y el de 6,7 ng/mL si se utiliza el estándar 98/574⁽⁴⁾. Más recientemente algunos ensayos para medir la GH plasmática han cambiado sus valores de referencia y los antiguos valores de 10 ng/mL equivalen a 8 ng/mL, aunque esta equivalencia no se observa cuando los valores son muy altos o muy bajos⁽⁵⁾. En cualquier caso, lo cierto es que algunos niños crecen perfectamente bien con un pico máximo de respuesta de 7 ng/mL después de una prueba de estimulación farmacológica, mientras que otros niños con un retraso de crecimiento pueden presentar un pico máximo de respuesta de 12 ng/mL al mismo test⁽⁶⁾. Hay que destacar, además, que muchos endocrinólogos desconocen el tipo de análisis que se utiliza en sus hospitales.

4. No ha sido posible definir un patrón ideal contra el que pudieran compararse los resultados obtenidos en las diversas pruebas de estimulación, dificultando así la definición de la sensibilidad y especificidad de las pruebas. La sensibilidad del test vendría dada por el número de niños diagnosticados de deficiencia de GH que tienen un resultado positivo al test (el nivel del punto de corte no es sobrepasado en un niño diagnosticado de deficitario) dividido por el número total de niños diagnosticados de déficit de GH⁽⁶⁾. La especificidad del test vendría dada por el número de niños no deficitarios que tienen un test negativo (el nivel del punto de corte es sobrepasado en un niño definido como no deficitario) dividido por el número total de niños diagnosticados como no deficitarios de GH⁽⁶⁾. Los resultados se expresan en porcentajes. Como causa de la inconsistencia en lo que se refiere a la definición de la deficiencia de GH, así como a la misma inconsistencia en los niveles usados como punto de corte, en los ensayos utilizados y a la variabilidad de las poblaciones estudiadas resulta muy complicado comparar las diferentes pruebas que se emplean en términos de sensibilidad y especificidad⁽⁶⁾. El test de la hipoglucemia inducida por la insulina se ha venido considerando como el más sensible y específico.

5. Existe una falta de homogeneidad en la respuesta del mismo paciente ante dos estímulos diferentes. Es decir, ante un estímulo, la respuesta puede situarse en el rango deficitario, pero ante otro estímulo, en el rango de la normalidad⁽⁷⁾. Dado que cada prueba estimula la liberación de GH por mecanismos diferentes, para poder hacerlos comparables deberíamos disponer de factores de conversión que nos permitieran hacer la transferencia de una prueba a otra⁽⁸⁾.

6. Existe una falta de homogeneidad en la respuesta a estímulos pareados entre los diversos pacientes. Así, por ejemplo, mientras en unos pacientes

la hipoglucemia es un estímulo más potente que el ejercicio + propranolol, en otros pacientes ocurre lo contrario.

7. Existen pocos datos sobre la respuesta a estas pruebas en niños con velocidad de crecimiento normal.

8. Existe una amplia variabilidad metodológica según los distintos centros.

9. Se observa variabilidad en la cuantificación de la GH en función del método utilizado: la cuantificación de la misma muestra puede variar hasta incluso doblar su valor⁽⁴⁾.

10. Las pruebas de estimulación pueden verse influenciadas por factores que deben tomarse en consideración, tales como la edad, pubertad, obesidad, hipotiroidismo, hipercortisolismo, medicación concomitante (glucocorticoides, drogas psicotrópicas) y el estrés (deprivación psicosocial). Los estados transitorios de déficit de GH son un hecho bien documentado. Varios estudios ponen en evidencia que hay niños que no responden a las pruebas de liberación de GH y que, en cambio, si lo hacen después de administrarles esteroides sexuales o después de la presentación espontánea de la pubertad. La primación previa con esteroides sexuales podría reducir el número de los pacientes incorrectamente diagnosticados en más de un 50%⁽⁹⁾; sin embargo, si después de primar la respuesta se convierte en normal, surgiría la duda de si tratar o no al paciente, dado que la causa de la deficiencia no es posible identificarla con certeza⁽¹⁰⁾. En el momento actual no existe consenso sobre el uso de la primación con esteroides sexuales antes de las pruebas de GH⁽¹¹⁾.

11. Las pruebas conllevan un coste significativo en material y en tiempo dedicado a su realización.

Aparte de las pruebas de estimulación de GH, otro método diagnóstico lo constituye la determinación de la secreción espontánea de GH. Esta puede realizarse con múltiples muestras (cada 5 a 30 minutos) durante un período de 12 a 24 horas, o por muestras continuas de sangre durante 12 a 24 horas. Cualquiera de estas aproximaciones está sujeta a muchas de las mismas limitaciones de las pruebas en las que empleamos agentes estimuladores de la liberación de GH. Los costes y la incomodidad de este tipo de pruebas son obvios y, aunque se creía que estas aproximaciones serían más reproducibles, la variabilidad es un problema⁽¹²⁾. Dado que no es segura la capacidad de estas pruebas para discriminar entre el déficit de GH y los niños de talla baja normales^(13,14), añadido a las dificultades de estandarización, a las incomodidades que conlleva su realización y al elevado

coste, hacen que se aconseje excluirlas de la sistemática diagnóstica de los niños con posible déficit de GH.

Por todo lo señalado, hemos de reconocer que no resulta nada extraño que la utilidad de las pruebas de estímulo en el diagnóstico del déficit de GH en niños con talla baja sea más cuestionada cada vez. Podríamos establecer que no existe en la actualidad ninguna prueba bioquímica definitiva para el diagnóstico del déficit de GH. Aunque es bien cierto que los estímulos de secreción de GH servirían para diferenciar bien aquellas poblaciones en las que existe un déficit grave de secreción, su utilidad resultaría mucho más que dudosa para el diagnóstico de situaciones clínicas en las que una deficiencia relativa de secreción hormonal pudiera estar implicada en la génesis de talla baja.

FACTORES DE CRECIMIENTO DEPENDIENTES DE LA GH

Para intentar evitar las pruebas de estimulación de GH y los problemas relacionados con ellas, que acabamos de referir, se ha propuesto utilizar los factores de crecimiento dependientes de GH para diferenciar si existe o no déficit. Tienen la ventaja de que su medida es más reproducible que la de la GH y que la vida media es mucho mayor, por lo que puede ser suficiente una sola muestra para demostrar la integridad del eje somatotropo. Los factores que con más frecuencia se miden son IGFI e IGFBP3. Hay autores que opinan que el principal interés de estas mediciones estriba en que pueden diferenciar a aquéllos que no tienen un déficit de GH de los que habría que ampliar estudios para confirmarlo. No obstante, también con estas determinaciones existen grandes limitaciones⁽¹³⁾:

1. La primera es la grave interferencia en la medición que supone la presencia de las IGFBPs.
2. La concentración plasmática de IGFI es dependiente de la edad, siendo más baja en los niños de corta edad (< 5 años), un período durante el cual se desea obtener un diagnóstico preciso.
3. La concentración plasmática de IGFI puede estar muy disminuida en otras enfermedades, además del déficit de GH, como la insensibilidad primaria o secundaria (por ej., malnutrición, enfermedad hepática).
4. Las concentraciones séricas de IGFI (e IGFBP3) pueden encontrarse dentro de la normalidad en el déficit de GH de aparición adulta y en los niños con déficit de GH por tumores cerebrales y radiación craneal.

5. Las diferencias entre los laboratorios sobre los valores absolutos de IGFI, aunque no tan marcados como con GH, pueden ser sustanciales.

6. Existe un amplio rango en los valores de normalidad.

Por todo lo señalado, la utilidad clínica de la determinación de este parámetro es limitada y resulta necesario intentar establecer unos requerimientos uniformes a nivel internacional en lo que respecta a los futuros ensayos para determinación de IGFI, habiéndose sugerido toda una serie de puntos de actuación a considerar en tal sentido⁽¹⁵⁾. Ante valores normales, si la clínica es muy sugestiva, no se puede descartar algún tipo de insuficiencia de secreción de GH, la presencia de una GH con actividad biológica disminuida o una resistencia parcial a la GH⁽¹⁶⁾.

El análisis de IGFBP3 dependiente de la GH, generalmente el principal transportador plasmático de péptidos IGF, es un medio adicional para diagnosticar el déficit de IGF producido por un déficit de GH. Con respecto a este parámetro se pueden establecer las siguientes consideraciones⁽¹³⁾:

1. La concentración plasmática normal de IGFBP3 es elevada, clásicamente con límites de 1 a 5 mg/L, para permitir que la sensibilidad del análisis no sea un punto cuestionable.
2. La concentración plasmática de IGFBP3 varía con la edad en menor grado que en el caso de IGFI. Incluso en los lactantes, la concentración plasmática de IGFBP3 es lo suficientemente elevada como para permitir la discriminación de los valores bajos del límite normal.
3. La concentración sérica de IGFBP3 es menos dependiente de la nutrición que la de IGFI, reflejando el efecto de "estabilización" de IGFI.

No obstante, a pesar de que la determinación de IGFBP3 tiene una alta especificidad, la mayoría de los autores coinciden en su baja sensibilidad. Toda una serie de factores, aparte de la GH, pueden influenciar sus niveles, así como los de IGFI (Tabla 2)⁽¹⁷⁾. Se considera que como consecuencia de las concentraciones normales relativamente altas de IGFBP3, la determinación de este parámetro resulta de una efectividad superior con respecto a IGFI en niños menores de 8 años⁽¹⁷⁾.

TEST DE GENERACIÓN

Finalmente, la presencia de una resistencia a la GH debe considerarse en aquellos pacientes que presentan un nivel bajo (< 2DE) o muy bajo (< 3 DE) de IGFI, un pico normal de GH tras un test de esti-

Tabla 2. Situaciones clínicas en las que se observan niveles anormales de IGFI e IGFBP3.

Significativamente disminuidos	- Deficiencia GH, incluyendo disfunción neurosecretora y retraso de crecimiento psicosocial - GH bioinactiva - Deficiencia del receptor de GH (síndrome de Laron) - Título significativo de anticuerpos anti-GH - Malnutrición, malabsorción - Insuficiencia hepática - Enfermedad grave (por ej., enfermedad inflamatoria sistémica, enfermedad maligna, sepsis, caquexia) - Traumatismo importante, incluido el quirúrgico. - Tumores productores de IGFI
Moderadamente disminuidos	- Diabetes mellitus - Hipotiroidismo - Deficiencia parcial de GH - Deficiencia de GH en presencia de obesidad importante (por ej., síndrome de Prader-Willi) - Deficiencia de GH después del tratamiento de cáncer - Deficiencia del receptor de GH parcial - Retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo (IGFI bajo, IGFBP3 elevado)
Elevados significativamente	- Acromegalia, gigantismo hipofisario - Insuficiencia renal crónica (IGFI normal, IGFBP3 elevado) - Pubertad precoz
Moderadamente elevados	- Adrenarquia prematura - Síndrome de Cushing, exceso de glucocorticoides - Obesidad importante - Talla alta constitucional - Otras enfermedades renales que no sean insuficiencia renal crónica (IGFBP3 elevado)

mulación o una respuesta inadecuada al tratamiento con GH en niños tratados con la dosis y pautas adecuadas⁽³⁾. La forma más directa de evaluar la resistencia a la GH es mediante el test de generación de IGFI⁽¹⁸⁾, aunque en ocasiones este estudio no permite detectar los casos más leves de resistencia, dada su amplia variabilidad y falta de estandarización⁽¹⁹⁾. La reproducibilidad del test ha sido cuestionada en niños con talla baja en los que se ha descartado la deficiencia clásica de GH así como alguna anomalía en el gen del receptor de GH, en los que teóricamente se esperaría una respuesta positiva⁽¹⁶⁾. Se ha planteado, pero los mismos autores se muestran poco seguros de su utilidad clínica, la posibilidad de emplear dosis bajas de GH (GH 0,011 mg/kg diariamente x 4 días), en combinación con el test estándar (GH 0,033 mg/kg diariamente x 4 días) para tratar de identificar los pacientes con formas leves de resistencia a la GH⁽²⁰⁾.

En conclusión, con el paso de los años el diagnóstico bioquímico de la deficiencia de GH sigue siendo un tema controvertido, no es posible resolver completamente los conflictos entre las pruebas del eje

IGF y las determinaciones de la secreción de GH, y no hay una forma definitiva para diagnosticar el déficit de GH⁽¹³⁾. Por eso, consideramos que los datos auxológicos deben constituir un criterio muy importante. Desde 1996, algunos grupos australianos optaron por los índices antropométricos para seleccionar los pacientes candidatos a recibir tratamiento con GH, dando un especial énfasis a la estatura y a la velocidad de crecimiento^(21,22). En nuestro país, en algunas Comunidades Autónomas, no se atienen a la exigencia de justificar el diagnóstico mediante la realización de dos pruebas de estimulación⁽²³⁾. Creo que debemos reconocer algo que considero muy importante, el hecho de que durante años hemos partido del principio de que sólo se debían tratar los niños deficitarios pero este concepto, actualmente, está cambiando, a tenor de que hay países en los que se aprobó el tratamiento de la talla baja idiopática y a que todos sabemos que hay niños que, por el motivo que sea, cuando se les trata con GH presentan una respuesta claramente positiva al tratamiento. ¿Por qué responden? Una pregunta para la que, todavía, no tenemos respuesta y que nos obliga a confesar que, después de más de 30 años,

grandes dudas nos acechan todavía. ¿Implica lo dicho que sea lícito indicar tratamiento en todo niño para el que se reclama tratamiento por talla baja? La respuesta debe someterse a la siguiente consideración: tratar un niño normal con una poderosa hormona requiere tener la seguridad de que tal intervención va a proporcionar un beneficio terapéutico sustancial y sin efectos colaterales. Hasta el presente ninguna de esos requisitos se ha podido establecer en el caso del tratamiento con GH en niños normales con talla baja. Además, ninguno de los numerosos trabajos llevados a cabo ha podido demostrar que la talla baja, *per se*, condicione un efecto patógeno sobre los individuos⁽²⁴⁻²⁸⁾. Un reciente estudio de metaanálisis realizado por Cochrane sobre el tratamiento con GH en la talla baja idiopática concluye: "Los resultados sugieren que el tratamiento con GH puede incrementar el crecimiento a corto plazo y mejorar la estatura (cercana a la final). Los incrementos en la altura son de una magnitud tal, que los individuos continúan siendo relativamente bajos en comparación con los de su edad y sexo de estatura normal. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados grandes, multicéntricos, que traten la altura final y consideren la calidad de vida y temas relacionados con los costos"⁽²⁹⁾. A nadie debe extrañarle, por lo tanto, que nos preguntemos si la discreta ganancia en talla justifica la administración de una inyección diaria durante años, sin evidencia alguna de que vaya a mejorar la calidad de vida o la adaptación psicosocial. A esta consideración, súmenle las implicaciones que las dosis elevadas de GH pueden tener sobre los efectos antiapoptóticos del IGF1⁽³⁰⁾. ¿Debemos, por lo tanto, aconsejar al paciente y a sus padres que acepten su estatura y ayudarles a entender que la altura es una característica del individuo y no sinónimo de perfección? Si consideramos los efectos modestos del tratamiento con GH en la mejoría de la talla adulta en la mayor parte de los pacientes que no tienen un déficit y que todavía no se han probado los efectos beneficiosos sobre la calidad de vida, la pregunta que nos planteamos - ¿el tratamiento con GH para la talla baja es una panacea o una caja de Pandora? - tenemos que admitir que, hasta el presente, solo ha sido contestada parcialmente⁽³¹⁾. Dudas y más dudas que nacen de nuestro desconocimiento y que se enfrentan con la evidencia de que hay niños normales que responden con incrementos en talla de hasta siete centímetros, una cifra respetable pero, eso sí, en el mejor de los casos. Los datos antropométricos, clínicos y analíticos, la repercusión que implica la talla baja en el niño, junto con la experiencia del especialista, serán los que irremediablemente nos conducirán a tomar una decisión, teniendo siempre presente la vieja máxima: *Primum non nocere*.

Agradecimiento. A FIDEP por su apoyo a la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka, T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2001;11:137-165.
2. Castro-Feijóo L, Pombo M. Pruebas bioquímicas. *Rev Horm Crecim* 2002;5:36-43.
3. Bidlingmaier M, Freda PU. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems and clinical consequences. *Growth Horm IGF Res* 2010;20:19-25.
4. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:2:89-110.
5. Immulite, Siemens Medical Solutions Diagnostic SA. Boletín técnico 2323/2112, 2009.
6. Van Vught AJAH, Nieuwenhuizen AG, Gerver WW-J, Veldhorst MAB, Brummer R-J M, Westerterp-Plantenga MS. Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful GH therapy in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:679-694.
7. Gandrud LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res* 2004;14:185-194.
8. Van den Broeck J, Hering P, Van de Lely A, Hokken-Koelega A. Interpretative difficulties with growth hormone provocative retesting in childhood-onset growth hormone deficiency. *Horm Res* 1999;51:1-9.
9. Gonc EN, Yordam N, Kandemir N, Alikasifoglu A. Comparison of stimulated growth hormone levels in primed versus unprimed provocative tests. Effect of various testosterone doses on growth hormone levels. *Horm Res* 2001;56:32-37.
10. Cacciari E, Tassoni P, Cicognani A, Pirazzoli P, Salardi S, Balsamo A, Cassio A, Zucchini S, Colli C, Tassinari D, *et al*. Value and limits of pharmacological and physiological test to diagnose growth hormone (GH) deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1663-1669.
11. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence:

summary statement of the GH research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3993.

12. Zadik Z, Chalew SA, Gilula Z, *et al.* Reproducibility growth hormone testing procedures: a comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1127-1130.

13. Reiter EO, Rosenfeld RG. Crecimiento normal y patológico. En Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of endocrinology, 11^a ed. Barcelona: Elsevier España, 2009:859-979.

14. Soriano-Guillén L, Martos-Moreno GA, Argente J. Métodos de exploración de la secreción hormonal adenohipofisaria. En Pombo M, ed. Tratado de endocrinología Pediátrica, 4^a ed. Madrid:MacGraw-Hill Interamericana, 2009:277-284.

15. Frystyk J, Freda P, Clemmons R. The current status of IGF-I assays – A 2009 update. *Growth Horm IGF Res* 2010;20:8-18.

16. Audí Parera L, Granada Ybern M^a L. Utilidad clínica de las determinaciones de IGFI e IGFBP. *An Pediatr* 2004;60(Supl2):1-8.

17. Blue WF, Schweizer R. Insulin-like growth factors and their binding proteins. En Ranke MB, ed. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents, 3rd ed. Basel:Karger, 2003:166-199.

18. Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG. The IGF-I generation test revisited: a marker of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 5176-5183.

19. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, *et al.* Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-4217.

20. Blair JC, Camacho-Hübner C, Miraki Moud F, Rosberg S, Burren C, Clayton PE, *et al.* Standard and low-dose IGFI generation tests and spontaneous growth hormone secretion in children with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol* 2004;60:163-168.

21. Werther GA. Growth hormone measurements versus auxology in treatment decisions: the Australian experience. *J Pediatr* 1996;128:S47-S51.

22. Cowell CT, Dietsch S, Greenacre P. Growth hormone therapy for 3 years: the OZGROW experience. *J Pediatr Child Health* 1996;32:86-93.

23. Direcció General de Recursos Sanitaris. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2141/dn2141/instruccio1-2009.pdf>.

24. Downie AB, Mulligan J, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. Are short normal children at a disadvantage? The Wessex growth study. *BMJ* 1997;314:97-100.

25. Kranzler J, Rosenbloom A, Proctor B, Diamond Jr F, Watson M. Is short stature a handicap? A comparison of the psychosocial functioning of referred and nonreferred children with normal short stature and children with normal stature. *J Pediatr* 2000; 136:96-102.

26. Gilmour J, Skuse D. Short stature-the role of intelligence in psychosocial adjustment. *Arch Dis Child* 1996;75:25-31.

27. Zimet G, Cutler M, Owens R. The psychosocial functioning of adults who were short as children. En Haverkamp F, Voss L, eds. Growth Stature, and Psychosocial Well-Being. Seattle, Wash:Hogrefe & Huber, 1999:47-58.

28. Sandberg DE, Brook AE, Campos SP. Short stature: a psychological burden requiring growth hormone therapy? *Pediatrics* 1994;94:832-840.

29. Bryant J, Baxter L, Cave CV, Milne R. Hormona de crecimiento recombinante para la talla baja idiopática en niños y adolescentes. En La Biblioteca Cochrane Plus, n° 3, 2008. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

30. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004;4:505-518.

31. Allen DB. Growth hormone post-marketing surveillance: safety, sales, and the unfinished task ahead. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95:52 - 55.

PATOLOGÍA HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA

Patología del metabolismo del agua asociado a enfermedad hipofisaria

Luis Castaño, Begoña Calvo, Amaia Vela

Hospital de Cruces – Universidad del País Vasco, Vizcaya.

CIBERDEM - CIBERER

INTRODUCCIÓN

El mantenimiento del balance hídrico en el hombre es indispensable para una correcta homeostasis celular y está regulado por mecanismos hormonales, nerviosos y renales. La ingestión de agua está controlada por el centro de la sed, localizado en el hipotálamo y por la hormona vasopresina (hormona antidiurética ADH o arginina vasopresina AVP), producida también en el hipotálamo y almacenada por la neurohipófisis. Esta hormona aumenta la permeabilidad al agua de los túbulos colectores por medio de las aquaporinas y regula la excreción del agua por el riñón.

La deficiencia en la secreción de la ADH o la resistencia a su acción conducen a una patología conocida como Diabetes Insípida (DI) caracterizada por la incapacidad parcial o total para concentrar la orina^(1,2). La forma más común es la DI central, caracterizada por una deficiencia parcial o total en la secreción de ADH. La resistencia de los túbulos renales a la acción de esta hormona se traduce en otra entidad menos frecuente conocida como DI nefrogénica. La sintomatología de la DI exige un diagnóstico diferencial con la ingesta excesiva de fluidos y supresión de la ADH, conocida como polidipsia primaria o potomanía. Cabe destacar también la DI gestacional, causada por una deficiencia de ADH durante el embarazo secundaria a una degradación de la hormona en la placenta. Por otra parte, cuando se producen niveles excesivos

de ADH tiene lugar el denominado Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), poco frecuente en niños y que se manifiesta por una retención de agua y una disminución de electrolitos en la sangre (hiponatremia e hipoosmolalidad)⁽³⁻⁵⁾.

BASES MOLECULARES DE LA DIABETES INSÍPIDA

A nivel molecular, el balance hídrico en el organismo depende de multitud de procesos, pero los que se relacionan de forma más relevante con la DI son tres: la secreción de la hormona AVP, la activación del receptor V_2 renal ante la exposición de la hormona y la movilización de la aquaporina 2 (AQP2) a la membrana apical de las células del túbulo colector.

Hormona antidiurética ADH o arginina-vasopresina AVP

La AVP se produce en las neuronas magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo y está codificada por el gen *AVP-Neurophysin II*, *AVP-NPII* (OMIM 192340) localizado en el cromosoma 20p13. Estructuralmente este gen está formado por tres exones que expresan un polipéptido precursor de 164 aminoácidos (prepro-AVP-NPII) que tras una serie de modificaciones en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi dará lugar a la propia AVP, a la neurofisisina II (NPII) y a una copeptina (Figura 1). Estas proteínas precursoras son empaquetadas en gránulos en el aparato de Golgi. Desde aquí las vesículas neurosecretoras son transportadas por los axones a la hipófisis posterior donde se acumulan hasta que algún estímulo secretor (por ej, osmótico) determine su fusión con la membrana axonal y su liberación como hormona al espacio extracelular y la circulación general^(3,8). Se considera que la función de la neurofisisina

Correspondencia:

Dr. Luis Castaño

lcastano@osakidetza.net

Unidad de Investigación. Hospital de Cruces

Barakaldo, Vizcaya 48903. Teléfono: 946006099

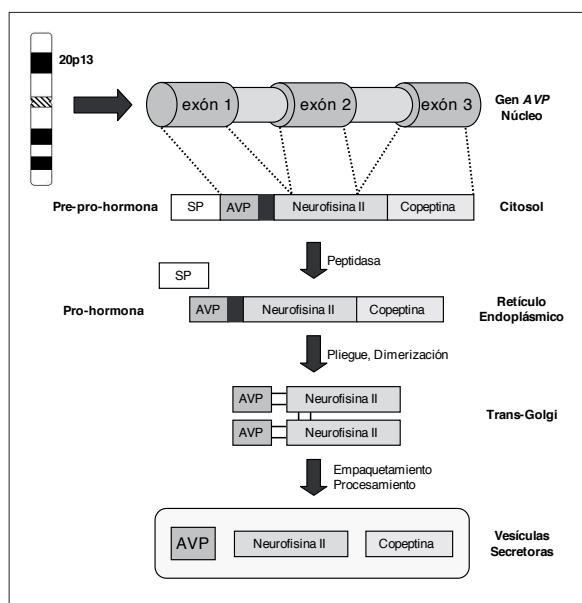


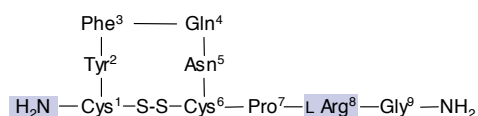
Figura 1. Estructura del gen que codifica la hormona anti-diurética (AVP). Se detallan los precursores hormonales y su localización en la célula. SP: péptido señal.

II es la de proteger a la hormona AVP de la degradación durante su almacenamiento. La función de la coceptina se desconoce, pero parece constituir un excelente biomarcador que refleja la secreción de la hormona AVP en diferentes situaciones clínicas. La propia hormona AVP está formada por 9 aminoácidos (Figura 2), tiene una vida media muy corta (menos de 15 minutos) debido a su proteólisis por diferentes aminopeptidasas circulantes, y viaja a través del torrente sanguíneo actuando sobre los receptores V2 en el túbulo contorneado distal y colector del riñón. A este nivel regula la reabsorción de agua para mantener la osmolaridad plasmática dentro de un estrecho margen (entre 280-295 mOsm/kg de H₂O). Un ligero aumento en la osmolaridad del 1% es capaz de estimular los osmoreceptores localizados en la *lamina terminalis* haciendo que se libere la hormona y que ésta actúe en la retención de agua a nivel renal estabilizando la osmolaridad.

Receptor V₂ de la AVP y aquaporina 2

La acción de la AVP está mediada por varios subtipos de receptores específicos: V₁R (vascular), V₂R (renal) y V₃R (hipofisario). De ellos, el receptor involucrado en el mantenimiento del balance hídrico celular es el V₂R, que se encuentra en la membrana apical de las células epiteliales renales, es codificado por el gen *AVPR2* (OMIM 300538) o *ADHR* (cromosoma Xq28) y, como el resto de los miembros de la superfamilia de receptores AVP, está ligado a una proteína G (7-10). Desde un punto de vista funcional (Figura 3), el receptor V₂ se activa mediante su unión a la hormona AVP lo que transduce una señal

Arginina vasopresina



Desmopresina

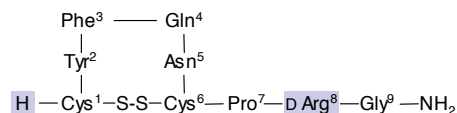


Figura 2. Estructura química de la hormona anti-diurética (AVP) y de la desmopresina. La desmopresina difiere de la AVP en que el residuo terminal cisteína está desaminado y la posición 8 está ocupada por una D arginina en lugar de por un isómero L que aparece en la AVP.

a través de la membrana activando la proteína G, que a su vez activa la adenilato ciclasa para convertir el ATP en AMPc. El aumento del AMPc intracelular produce la activación de la proteína quinasa A que fosforila la aquaporina 2 (AQP2), promoviendo el flujo de las vesículas que la contienen del citoplasma a la membrana apical del túbulo colector, donde facilitan el paso del agua a la célula y de ésta al espacio intersticial a través de la membrana basolateral mediante la acción de otros dos tipos de aquaporinas, AQP3 y AQP4⁽⁹⁻¹¹⁾.

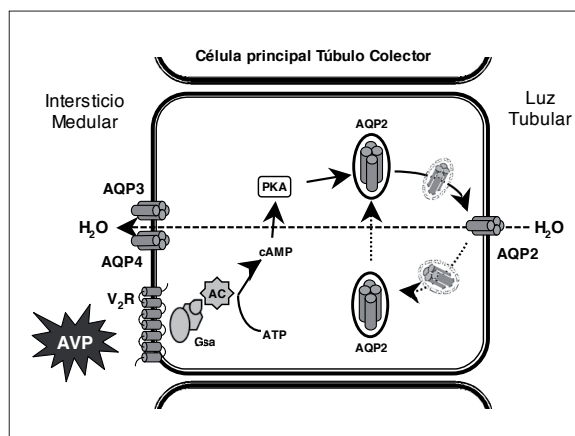


Figura 3. Acción de la hormona anti-diurética (AVP) en la célula renal: La AVP se une al receptor de la vasopresina (V₂R), activa la proteína Gsα (Gsa), activa la adenilato ciclasa (AC), que cataliza la síntesis de AMPc desde ATP. De esta forma se activa la proteína quinasa (PKA), que aumenta la expresión de aquaporina 2 (AQP2) formándose tetrámeros que actúan como canal para el agua. La AQP2 migra a la membrana apical incrementando la permeabilidad al agua hacia la célula y de esta hacia el espacio intersticial gracias a las aquaporinas 3 y 4 de la membrana basolateral.

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

La Diabetes insípida central (DIC) (OMIM 125700) conocida también como neurogénica, hipotalámica o neurohipofisiaria se produce por una deficiencia en la secreción de la hormona antidiurética como consecuencia de la destrucción de las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Las causas de estas lesiones pueden ser genéticas, congénitas, adquiridas y en muchos casos idiopáticas (Tabla 1). La poliuria y la polidipsia son la expresión clínica predominante, en respuesta a la incapacidad del paciente para mantener el equilibrio hídrico.

Causas genéticas de diabetes insípida central:

El trastorno genético de diabetes insípida central es raro y puede presentarse como una forma aislada de DIC familiar o una forma sindrómica (DIDMOAD o síndrome de Wolfram).

La forma familiar de DIC o neurohipofisiaria (*familiar neurohypophyseal diabetes insipidus* o *FNDI*) constituye menos del 5% de todos los casos de diabetes insípida central. De forma general, la enfermedad no está presente al nacimiento, sino que se desarrolla gradualmente durante los primeros años de la vida (fundamentalmente en la primera década). Se ha podido comprobar que al nacimiento la secreción de AVP es normal, pero va disminuyendo progresivamente durante la infancia temprana. Estudios de autopsias que se han podido realizar en estos pacientes, han permitido observar una atrofia de la neurohipofisis y una disminución del número de neuronas magnocelulares en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, indicativo de una degeneración de las células que normalmente producen la hormona. La forma clínica más frecuente tiene una transmisión autosómica dominante (*adFNDI*) y hasta la fecha se han publicado casi un centenar de familias con *FNDI* en las que se han podido identificar más de 60 mutaciones diferentes a lo largo de todo el gen *AVP-NPHII* que alteran uno o más aminoácidos presumiblemente implicados en el correcto plegamiento y/o asociación de la preprohormona en el retículo endoplásmico⁽¹²⁻¹⁴⁾. La hipótesis propuesta para la destrucción neuronal, apoyada por estudios de expresión de varias mutaciones asociadas a la enfermedad en cultivos celulares y en animales transgénicos, estaría basada en la producción de un precursor hormonal defectuoso que se acumularía y destruiría la neurona⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Frente a esta forma familiar de diabetes insípida aislada, el síndrome de Wolfram o DIDMOAD (OMIM 222300) es un trastorno neurodegenerativo muy raro, de carácter autosómico recesivo que cursa con diabetes insípida central (DI), diabetes mellitus (DM), atrofia óptica (OA) y sordera (D). La mayor

parte de los casos se han asociado con mutaciones en el gen *WFS1* (OMIM 606201) en el cromosoma 4p16.1 que codifica para la proteína WFS1 o wolframina de 890 aminoácidos. Esta glicoproteína se encuentra asociada a varias funciones celulares como el tráfico de membrana, el procesamiento proteico, la regulación de la homeostasis del calcio y la proliferación de células β regulando la apoptosis. Más recientemente, algunos casos de síndrome de Wolfram se han asociado con alteraciones en un segundo *locus* (*WFS2*) en el cromosoma 4q22-2 (OMIM 604928), en el que se han identificado mutaciones en el gen *ZCD2*. Al igual que en el caso de la wolframina, la proteína ERIS (*endoplasmic reticulum intermembrane small protein*), codificada por el gen *ZCD2*, interviene en la homeostasis del calcio y regula la apoptosis⁽¹⁵⁾. La presentación clínica de esta enfermedad es variable y no siempre es completa. La diabetes mellitus suele ser de aparición temprana (infancia), insulino dependiente, no autoinmune y sin asociación con el HLA. En la etapa peripuberal suele aparecer la atrofia óptica, que se manifiesta como una pérdida progresiva de la visión periférica. La diabetes insípida suele observarse en la segunda década de la vida y se atribuye a la falta de producción de hormona antidiurética y no a una alteración de las neuronas que constituyen los receptores osmóticos hipotalámicos. El cuadro neurológico es muy variable (sordera, anosmia, ataxia, convulsiones, disartria, disfagia, trastornos psiquiátricos, etc.). El tratamiento se adapta a la magnitud de cada una de las afecciones que presente el paciente.

Existen otras causas de diabetes insípida de origen congénito y malformativo, como la displasia septoóptica, que en algún caso se ha asociado con mutaciones en el gen *HESX1*, o alteraciones en la línea media. A menudo asocian otros déficits hormonales.

Causas adquiridas de diabetes insípida central

A menudo el origen de la diabetes insípida central en la infancia es idiopático, sin embargo, el avance en los métodos diagnósticos, especialmente de imagen (resonancia magnética), han permitido caracterizar muchos cuadros clínicos como de origen tumoral o infiltrativo (Tabla 1)^(16,17). Así, tumores supraselares (germinomas, craneofaringiomas o pinealomas, etc, ...) son una causa frecuente de diabetes insípida central, y procesos infiltrativos como la histiocitosis o trastornos autoinmunes como la infundibulohipofisitis linfocitaria pueden manifestarse con cuadros clínicos similares. También, la diabetes insípida puede ser consecuencia de la propia cirugía hipofisaria/hipotalámica por tumores, o secundaria a un traumatismo, procesos éstos que pueden tener una particularidades clínicas⁽¹⁸⁾. Así, los cuadros pueden ser permanentes o transitorios

y a veces existe una respuesta clínica trifásica de poliuria inicial en las primeras 24 horas, debido a la lesión local, seguida unos días más tarde de aumento de la osmolaridad urinaria y retención hídrica (aparente normalidad), para acabar con una diabetes insípida definitiva. Este proceso es importante reconocerlo ya que en la segunda fase, cuando el paciente está siendo tratado por la diabetes insípida inicial, existe una liberación importante y no regulada de ADH debido a la degeneración axonal y neurohipofisaria, lo que puede conllevar a un cuadro similar al síndrome inadecuado de ADH, con retención hídrica e hiponatremia y edema cerebral.

DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA

Frente a la diabetes insípida central, y con la que en ocasiones hay que hacer un diagnóstico diferencial está la diabetes insípida nefrogénica (DIN), una alteración renal caracterizada por dificultad para concentrar la orina secundaria a la resistencia renal a la hormona antidiurética.

La etiología de la DI nefrogénica es también congénita y adquirida (Tabla 1). La primera se hereda siguiendo un patrón de herencia ligado al cromosoma X (OMIM 304800) en el 90% de los casos y cursa con mutaciones en el gen que codifica para el receptor V_2 de la hormona antidiurética (gen *AVPR2* en el cromosoma Xp28). Con menos frecuencia, la herencia se transmite de forma autosómica dominante (OMIM 125800) o recesiva debido a mutaciones en el gen que codifica la *AQP2*.

En la forma ligada al cromosoma X la enfermedad se manifiesta en varones y hasta la fecha se han podido identificar más de 200 mutaciones en el gen *AVPR2* en más de 300 familias; en las series clínicas estudiadas, aproximadamente el 10% de estos defectos parecen ser *de novo*. Desde un punto de vista molecular, las mutaciones inducen una pérdida de la función del receptor V_2 y en función de las consecuencias funcionales las alteraciones se clasifican en cinco subtipos: aquellas mutaciones que no se traducen a proteína porque el ARN es inestable (clase I), mutaciones que producen proteínas que dada su conformación alterada no llegan a la membrana (clase II), mutaciones que producen un receptor que aún cuando llega a la membrana no es capaz de interactuar con la proteína G (clase III) o con la propia hormona AVP (clase IV), y por último alteraciones que si bien codifican para proteínas constitutivamente normales sufren defectos en la ruta intracelular lo que altera su disponibilidad en la membrana basolateral de las células principales (clase V)⁽⁹⁻¹¹⁾.

La diabetes insípida por mutaciones en el gen *AQP2* (OMIM 107777), en el cromosoma 12q13, supone el 10% de las familias con DI nefrogénica

congénita e incluye patrones de herencia autosómica dominante o recesiva, por lo que afecta tanto a varones como a mujeres y puede haber antecedentes de consanguinidad. Los pacientes pueden ser heterocigotos para dos mutaciones recesivas diferentes u homocigotos para la misma alteración procedentes de ambos progenitores. En algunos casos, las mutaciones producen una aquaporina que no se ha procesado correctamente en el retículo endoplásmico ni se ha liberado al citoplasma y en otros las aquaporinas se procesan de forma adecuada pero no se insertan apropiadamente en la membrana celular.

Las formas adquirida pueden ser secundarias a la administración de fármacos como el litio o los agentes antivirales, puede ser secundaria a patología renal crónica que distorsione la arquitectura renal propiamente dicha (enfermedad poliquística o trastorno infiltrativo renal), o puede estar causada por algún tipo de alteración metabólica (hipercalcemia o hipopotasemia).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DIABETES INSÍPIDA

La diabetes insípida central suele debutar de forma brusca. La poliuria y la polidipsia son los síntomas fundamentales pero su intensidad es muy variable y depende fundamentalmente del grado de déficit de ADH. La nicturia está prácticamente presente siempre, siendo este un dato fundamental en el diagnóstico diferencial con la polidipsia primaria (PP). Algunos pacientes presentan enuresis. Debido a la ingesta de grandes cantidades de agua se produce una menor ingesta de alimentos con la consiguiente pérdida de peso o escasa ganancia ponderal, la cual justificaría el fallo de medro en estos pacientes; sin embargo, hay que tener en cuenta que salvo en las formas familiares, puede haber otros déficits hormonales hipofisarios acompañantes, siendo el de hormona de crecimiento el déficit acompañante más frecuente. El centro de la sed funciona normalmente en la mayoría de los casos de diabetes insípida por lo que la deshidratación no suele ser una manifestación habitual, excepto en lactantes o niños pequeños en los que ingesta hídrica por la sed no está asegurada. En estos casos hay que tener en cuenta la posibilidad de la presencia del síndrome de hipodipsia/hipernatremia, con irritabilidad y fiebre, etc. La expresión clínica de la diabetes insípida central familiar autosómica dominante se manifiesta de forma tardía, con agravamiento progresivo y con gran variabilidad clínica en cuanto a la intensidad tanto inter como intrafamiliar. Aunque no se conoce el mecanismo, hay casos de diabetes insípida central familiar con aparente remisión en la vida adulta y es importante conocerlo a la hora de hacer una buena anamnesis familiar. El síndrome de Wolfram se transmite con un patrón de herencia

Tabla 1. Causas de poliuria.

Diabetes Insípida Central	Idiopática	
	Congénita	Familiar Autosómica dominante Autosómica recesiva Síndrome Wolfram (AR)
		Displasia Septoóptica
		Holoprosencefalia
		Síndrome Kabuki
		Ectopia y Alter. Línea media
	Aquirida	Trauma Sección del tallo Shock séptico (infarto) Hipoxia cerebral
		Neoplasmas Craneofaringioma Germinoma Pinealoma Glioma óptico Adenoma hipofisiario Leucemias
		Enfermedades Infiltrativas/autoinmunes
		Drogas Etanol, fenitoína, etc
		Infecciones Cryptococos Listeriosis Tuberculosis Toxoplasmosis Cytomegalovirus
		Aneurismas y quistes
		Embarazo (aumento de vasopresinasa)
Diabetes Insípida Nefrogénica	Congénita	Ligada al cromosoma X
		Autosómica dominante o recesiva
	Aquirida	Medicamentos (litio, antivirales)
		Alteración metabólica (hipopotasemia, hipercalcemia) Secundaria a patología renal (nefronoptosis, amiloidosis)
Polidipsia Primaria	Idiopática	
	Asociada a psicosis	

autosómico recesivo y presenta un cuadro de diabetes mellitus que comienza en la primera década de la vida, atrofia óptica, sordera neurosensorial en la mayoría de los pacientes y en más de un tercio de ellos se asocia una diabetes insípida central.

El inicio clínico de la diabetes insípida nefrogénica de origen genético suele ser muy precoz (primera semana de vida) o pueden tener aparición más tardía en el caso de cuadros parciales o secundarios a otros procesos. Las mujeres portadoras de mutaciones en el gen *AVPR2* son habitualmente asintomáticas, aunque pueden mostrar grados variables de poliuria y polidipsia como consecuencia de la inactivación del cromosoma X, y raramente muestran un defecto tan severo como los varones.

Existen otros casos de diabetes insípida neonatal secundaria a lesiones cerebrales y también al tratamiento con litio en madres gestantes. Hay que tener en cuenta que durante la lactancia materna no suele haber clínica debido a la baja osmolaridad de la leche y los síntomas comienzan cuando se pasa a lactancia artificial.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y ACTITUD TERAPÉUTICA

Como en muchos otros procesos, la anamnesis es fundamental para el diagnóstico. Es esencial documentar el volumen de orina de 24 horas para confirmar la poliuria. Un comienzo brusco o la presencia de nicturia puede orientar a diabetes insípida, por

el contrario la existencia de rasgos psicológicos anormales es frecuente en casos de polidipsia primaria. Son importantes los antecedentes familiares y la definición de un patrón de herencia determinado que nos oriente a un origen genético. El antecedente de traumatismo craneal, alteraciones de la línea media nos orientarían hacia una diabetes insípida central.

Las pruebas diagnósticas se basan en la capacidad de reabsorción de agua del riñón tras aumentar la osmolaridad plasmática. La prueba de restricción hídrica⁽⁴⁾ (Tabla 2) puede ser concluyente en el diagnóstico de una diabetes insípida. La principal diferencia entre una DI Central y la forma nefrogénica es en esta última la presencia de niveles normales o elevados de hormona antidiurética (la valoración de los niveles de ADH se ha de realizar en relación con la osmolaridad plasmática) y la ausencia de respuesta significativa a la administración exógena de desmopresina en la fase final de la prueba de restricción hídrica. Sin embargo, la interpretación de esta prueba (Tabla 3), puede ser difícil sobre todo en formas parciales, debido fundamentalmente a que (A) la poliuria crónica de cualquier etiología puede provocar un lavado en la médula renal que impide la capacidad de concentración urinaria, a pesar de tener una secreción normal de ADH, (B) los déficits incompletos de ADH mantienen parcialmente la capacidad de concentrar la orina hasta un límite en el que el diagnóstico se hace difícil, (C) algunos pacientes con polidipsia primaria pueden presentar respuesta a la administración de desmopresina debido a que la secreción de ADH puede estar disminuida de forma secundaria a la potomanía. En caso de que la prueba de restricción hídrica

no sea concluyente, se podría utilizar otras pruebas como la Infusión de salino hipertónico controlando los niveles de ADH y la osmolaridad plasmática.

Salvo en los cuadros claramente genéticos, el diagnóstico etiológico se apoya de forma importante en la Resonancia Nuclear Magnética. Así, la ausencia de la señal hiperintensa de la neurohipófisis es un signo no específico de diabetes insípida⁽¹⁹⁾. El engrosamiento del infundíbulo o del tallo hipofisario sugiere la presencia de enfermedades infiltrativas, aunque tampoco es un signo específico. Es importante tener en cuenta que la normalidad en la RNM no descarta patología oculta por lo que se recomienda repetir de forma periódica dicha exploración para poder diagnosticar posteriormente procesos incipientes. Además de las pruebas de imagen, otros parámetros como marcadores tumorales, anticuerpos antihipofisarios, hormonas hipofisarias pueden ser de ayuda. Ante una duda diagnóstica hay que hacer un seguimiento estrecho.

El tratamiento de la diabetes insípida central debe dirigirse en primer lugar a la causa (tumoral, inflamatoria, ...) y en segundo lugar a tratar la sintomatología. Se utiliza la desmopresina (DDAVP), un análogo de la hormona antidiurética que tiene menor efecto presor, mayor potencia antidiurética y una vida media más larga (Figura 2). La administración puede ser con fórmulas nasales o mediante administración oral, requiriendo en este último caso dosis muy superiores, aunque hay gran variabilidad entre pacientes⁽²⁰⁻²²⁾. El problema de la administración intranasal es la variabilidad de absorción (forma de administración, estado de la mucosa nasal) por lo que la forma oral se ha convertido en la vía

Tabla 2. Prueba de restricción hídrica.

1. Pesar y explorar al paciente
2. Determinación de niveles de ADH, de sodio y osmolaridad plasmática y urinaria.
3. Monitorización de forma horaria (peso, temperatura, presión arterial, sensación de sed y osmolaridad).
4. La restricción hídrica se mantendrá durante un máximo de 17 horas (iniciando a la 6 de la mañana en casos graves y a las 20 h del día anterior en casos leves). Hay otros formatos de prueba mas cortos.
5. Se suspenderá la prueba si: - Pérdida de peso superior al 3 % en mayores o del 5% en pequeños. - Sed insoportable por parte del paciente. - Estabilización de la osmolaridad urinaria en tres determinaciones. - Osmolaridad urinaria superior a 850 mOs/kg. o de 500 mOs/kg. en niños menores de tres meses. - Osmolaridad plasmática superior a 305 mOs/kg. y/o sodio superior a 148 meq/l, ya que descarta el diagnóstico de poliuria primaria.
6. Una vez suspendida la prueba se administrará vasopresina acuosa subcutánea (10 mU/kg.). Se pide al paciente que orine cada media hora durante las dos horas siguientes a la administración de la vasopresina.
7. Si la osmolaridad urinaria aumenta el 50% sobre la que presentaba antes de la administración se puede establecer el diagnóstico de diabetes insípida central.

Tabla 3. Interpretación del test de restricción hídrica⁽⁴⁾.

	Post restricción hídrica	Post DDAVP	Diagnóstico
Osm. U (mOsm/kg.)	< 300	>850	DIC
Osm. U (mOsm/kg.)	< 300	<300	DIN
Osm. U (mOsm/kg.)	300-850	<800	DIC,DIN,PP

DIC: diabetes insípida central. DIN: diabetes insípida nefrogénica.

PP: polidipsia primaria. DDAVP: desmopresina.

de administración ideal en la infancia. La formas parenterales se pueden utilizar en postoperatorios o en pacientes graves. En pacientes muy pequeños puede ser necesario emplear la vía parenteral por lo que será necesario controlar el sodio plasmático de forma estrecha.

Bibliografía

- Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2003; 17(4): 471-503.
- Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res*, 2003; 59 Suppl 1: 42-54.
- Bergada I. Trastornos de la hipófisis posterior. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Edit. Mc Graw-Hill, Madrid. 4ª Ed. 2009, cap. 28, pag.: pag 336-344.
- Ros P, Barrio R. Enfermedades endocrinas de la hipófisis posterior. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Edit. DOYMA Barcelona, 2ª Ed, 2000, cap. 22, pag.: 579-97.
- Robinson A, Verbalis JG. Posterior Pituitary. En: Kronenberg H, Melmed S, Polonski K, Reed Larsen P. Williams Textbook of Endocrinology. Edit. Saunders Philadelphia. 11ªed. 2008. cap. 9, pag 263-95.
- Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. Current Perspective on the Pathogenesis of Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 18, 631-645.
- Srivatsa A, Majzoub J. Disorders of Water Homeostasis. En: Lifshitz F. Pediatric Endocrinology. Edit. Informa Healthcare USA, New York. 5th ed. 2007, cap 29, pag 651-692.
- Mohr E, Richter D. Subcellular vasopressin mRNA trafficking and local translation in dendrites. *J Neuroendocrinol*, 2004; 16(4): 333-339.
- Maybauer MO, Maybauer DM, Enkhbaatar P, Traber DL. Physiology of the vasopressin receptors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2008; 22: 253-263.
- Roben JH, Knoers NV, Deen PM. Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006; 291: F257-270.
- Sands JM, Bichet DG, Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 2006; 144 :186-194.
- Christensen JH, Siggaard C, Corydon TJ, Robertson GL, Gregersen N, Bolund L, Rittig S. Differential cellular handling of defective arginine vasopressin (AVP) prohormones in cells expressing mutations of the AVP gene associated with autosomal dominant and recessive familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2004; 89: 4521-4531.
- Calvo B, Bilbao JR, Urrutia I, Eizaguirre J, Gaztambide S, Castaño L. Identification of a novel nonsense mutation and a missense substitution in the vasopressin-neurophysin II gene in two Spanish Kindreds with familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1998; 83: 995-7.
- Ye L, Li X, Chen Y, Sun H, Wang W, Su T, Jiang L, Cui B, Ning G. Autosomal Dominant Neurohypophyseal Diabetes Insipidus with Linkage to Chromosome 20p13 but without mutation in the AVP-NP11 Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (7): 4388-4393.
- Amr S, Heisey C, Zhang M, Xia XJ, Shows KH, Ajlouni K, Pandya A, Satin LS, El-Shanti H, Shiang R. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet*. 2007 Oct;81(4):673-83.
- Larijani B, Bastanhagh MH, Pajouhi M, Shadab FK, Vasigh A, Agakhani S. Presentation and outcome of 93 cases of craniopharyngioma. *Eur J Cancer Care* 2003; 13:11-15.

17. Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, Gadner H. Central Diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 594-599.
18. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Torney W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2005; 152 (3): 371-7.
19. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol*, 2005; 35: 1045-1055.
20. Thumfart J, Roehr CC, Kapelari K, Querfeld U, Eggert P, Müller D. Desmopressin associated symptomatic hyponatremic hypervolemia in children. Are there predictive factors?. *J Urology* 2005; 174, 294-298.
21. Toumba M, Stanhope R. Morbidity and mortality associated with vasopressin analogue treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 19 (3): 197-201.
22. Thumfart J, Roehr CC, Kapelari K, Querfeld U, Eggert P, Müller D. Desmopressin associated symptomatic hyponatremic hypervolemia in children. Are there predictive factors?. *J Urology* 2005; 174, 294-298.

PATOLOGÍA HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA

Patología del tallo. Tumores adenohipofisarios

R. Gracia Bouthelie, AC. Barreda Bonis

Servicio Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.

GENERALIDADES

Los tumores hipofisarios suponen de un 10-15% de los tumores cerebrales diagnosticados, incluso estudios en autopsias indican la existencia de adenomas hipofisarios hasta en un 25% de la población⁽¹⁾. Entre un 3,5-8,5% se diagnostican antes de los 20 años⁽²⁾.

Por ello, es una patología poco frecuente en la edad pediátrica, donde suponen <4% de los tumores intracraneales con una incidencia anual de 0.1-4.1/100000 niños. Aún así, son más frecuentes y agresivos que en la época adulta⁽³⁾. En general la mayoría de las series coinciden en que el prolactinoma es el tumor más frecuente (41.7-72% casos), siendo la época de la pubertad la que mayor índice de casos representa, seguramente por el crecimiento que sufre el organismo. Sólo en la primera década de la vida prevalece el adenoma productor de ACTH⁽⁴⁾.

En 2004 el Comité de expertos de la OMS publicó una nueva clasificación que tiene en cuenta las siguientes características de los adenomas: actividad endocrina, imagen radiológica e intraoperatoria, histología, inmunohistoquímica, ultraestructura, biología molecular, y genética; datos que han de figurar en el diagnóstico de cualquier adenoma (Tablas 1 y 2).

La clínica del adenoma o bien es por *efecto masa* (cefalea, parálisis de pares craneales...), *disfunción hormonal*, por exceso o defecto (lo más frecuente déficit de GH, hipogonadismo, diabetes insípida e hiperprolactinemia por compresión), siendo más raros hidrocefalia, licuorrea o cuadros de apoplejía hipofisaria. Los carcinomas hipofisarios son infrecuentes, aunque se ha relacionado con la agresividad del tumor su tamaño y la presencia de algunos marcadores como Ki-67⁽⁵⁾.

En el diagnóstico nos basaremos en determinaciones hormonales basales, o en algunos casos test dinámicos (como veremos en cada tumor en concreto). La RMN con contraste con gadolinio es la prueba de neuroimagen de elección; pudiéndonos valer de otras técnicas como PET, SPECT, octreoscan...

El tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal, excepto para el prolactinoma; cuyo principal obstáculo supone la falta de neumatización del seno esfenoidal a edades inferiores a 3 años. El éxito es del 60-91% para los microadenomas, en especial en la enfermedad de Cushing, que desciende a 40-65% para los macroadenomas. Las complicaciones son mínimas (<3%), con mortalidad inferior al 0,5%, hipopituitarismo <3% y diabetes insípida transitoria en un 30% de los casos. En algunos tumores veremos la utilidad del tratamiento médico, como los agonistas dopaminérgicos para el prolactinoma, y los análogos de somatostatina en el gigantismo. La radioterapia es un tratamiento de 2º línea, en caso de restos o recidivas; limitado por sus efectos secundarios (riesgo de segundas neoplasias, hipopituitarismo, defectos visuales, cognitivos). Actualmente la dosis es de 40-50 Gy en dosis fraccionadas a lo largo de 4-5 semanas. Las técnicas de administración en múltiples haces de radiación simultáneos confluyentes sobre el tumor (bisturí gamma o radiocirugía, radioterapia estereotáctica de arco múltiple) suministra la totalidad de la dosis en una única sesión (25-30 Gy en adenomas funcionantes, 20 Gy en los no funcionantes⁽⁴⁾).

ETIOLOGÍA DE LOS TUMORES HIPOFISARIOS

Para la generación de un tumor hipofisario es necesaria la existencia de una mutación clonal (habitualmente mediante un "mecanismo en dos pasos" con "pérdida de heterocigosidad" de un gen supre-

Tablas 1 y 2. Clasificación OMS de los tumores hipofisarios. Extraído de⁽⁴⁾.

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL
1. Adenomas que causan hiperfunción endocrinológica: 1.1. Productor de GH: gigantismo/acromegalia 1.2. Productor de PRL: prolactinomas, hiperprolactinemias secundarias a otro tumor 1.3. Productor de ACTH: enfermedad de Cushing 1.4. Productor de TSH: hipertiroidismo secundario 1.5. Productor de GnRH con o sin subunidad α 1.6. Productor de múltiples hormonas
2. Adenomas clínicamente no funcionantes: 2.1 No produce ni secreta hormonas 2.2 Produce hormonas o fragmentos hormonales que no causan significación clínica 2.3 Producen hormonas con funcionalismo normal pero los pacientes no desarrollan manifestación clínicas (adenomas silentes) 2.4 Productores de hormonas o fragmentos hormonales biológicamente inactivos
3. Adenomas con un estado funcional no determinado

CLASIFICACIÓN POR FACTOR DE CITODIFERENCIACIÓN		
Familia Pit-1	Adenoma somatotropo Prolactinoma Adenoma tirotripo	Pit-1
Familia ACTH	Adenoma corticotropo	T-pit
Familia GnRH	Adenoma gonadotropo	SF-I
Adenomas sin clasificar	Adenoma de células nulas Adenoma plurihormonal inusual	- Pit-I; T-pit; SF-I

sor de tumores) y su promoción mediante factores endo y paracrin.

Genética en la hipófisis

Existen mediadores que regulan la progresión del ciclo celular en diferentes puntos. Así es posible el paso a través de G1 mediante la fosforilación de CDK4 y 6 (cinasas dependientes de ciclina) por la ciclina D. Estas cinasas, a su vez, inducirían la fosforilación de la pRB, que se disociaría de E2F, que mediaría la expresión de factores de transcripción necesarios para las fases S y M. El complejo ciclina E-CDK2 posibilita el paso de fase G1 a S. La ciclina E se sustituye por la ciclina A y activa CDK1 y 2 al final de la fase S e inicio de G2. Finalmente el complejo ciclina B-CDK1 es el encargado de la transición de G2 y M.

Por otro lado se conocen fundamentalmente dos vías de inhibición de las CDK: la *familia de INK* (p16^{INK4a}, p15^{INK4b}, p18^{INK4c}, y p19^{INK4d}), que actúan inhibiendo las CDK 4 y 6 e impiden la progresión de G1 a S; y la *familia Cip/Kip* (p21^{Cip1}, p27^{Kip1}, and p57^{Kip2}), que inhiben CDK 2 y 1 (Figura 1).

Mediante experimentos se conocen tumores hipofi-

sarios asociados a mutaciones de pRB y deficiencia de p27^{Kip1} en ratones a los 12 meses de edad^(7, 8). La deficiencia de p21^{Cip1} requiere de la mutación de pRB y acorta la latencia con la aparición de tumor de 12 a 9 meses⁽⁹⁾. Se han descrito mutaciones en p18^{INK4c} que desarrollan tumores hipofisarios agresivos en 15 meses⁽¹⁰⁾. De hecho mutaciones en p16^{INK4a} and p18^{INK4c} acortan el intervalo de latencia en la aparición de tumor⁽¹¹⁾. La cooperación de p27^{Kip1} y p21^{Cip1} acortan el intervalo de aparición de tumor en ratones sin p18^{INK4c}; sobre todo para p27^{Kip1} con desarrollo de tumores hipofisarios en 3 meses⁽¹²⁾. Mutaciones en CDK4 (Arg24Cys) resultan en la pérdida de inhibición de esta cinasa por la familia INK4 y en la generación de tumores adenohipofisarios en 15 meses (25% ratones) entre otros.

Por ello, la generación de tumores hipofisarios surgiría de un desbalance a favor de factores protooncogénicos frente a los agentes supresores de tumores. De diferentes publicaciones se extrapola que más de un 80% de los tumores hipofisarios albergan alteraciones en los mediadores encargados de la transición G1/S⁽¹³⁾; que ocurre fundamentalmente mediante dos vías, siendo la hipermetilación de CDKN2A- p16^{INK4a} la más frecuente (9p21).

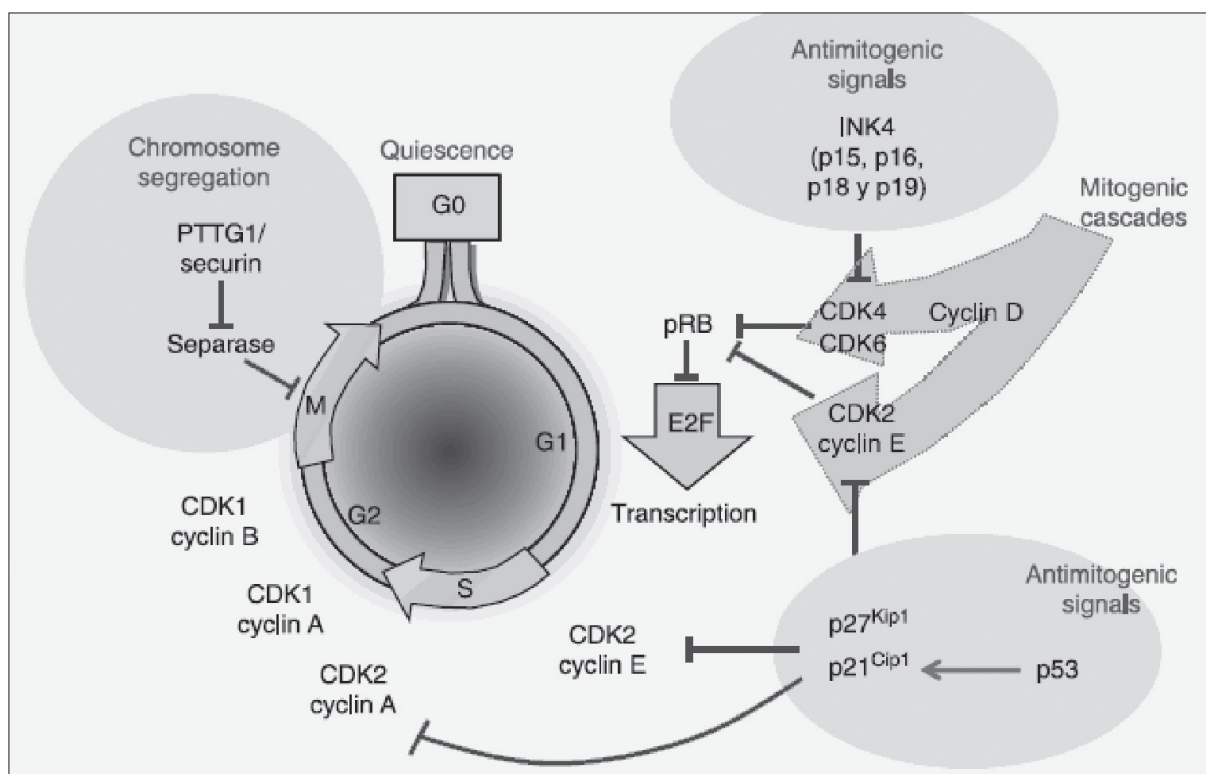


Figura 1. Control del ciclo de división celular hipofisario. Proteínas implicadas. Extraído de ⁽⁶⁾.

No obstante aunque la mayoría de los tumores hipofisarios son de aparición esporádica hay ciertos síndromes con carga familiar:

- MEN 1 (11q13), caracterizado por tumores hipofisarios (25-30%), pancreáticos e hiperplasia de paratiroides. Concentraciones bajas de melnina se visualizan en tumores hipofisarios⁽¹⁴⁾. Se ha visto que mutaciones en MEN-1 hacen perder la inhibición de p27^{Kip1} and p18^{INK4c}, con la consiguiente expansión celular. Incluso se han documentado mutaciones en p27^{Kip1} (CDKN1B) con fenotipo similar al MEN-1 (desarrollo de tumor hipofisario y de paratiroides)⁽¹⁵⁾. También se han descrito mutaciones aisladas en 11q13 con respecto de MEN1 y la aparición entre un 5-20% de adenomas pituitarios esporádicos, con carácter más agresivo y refractariedad al tratamiento^(3, 14, 16).

- GNAS1 (gsp) (20q13.2). Esta mutación identificada en el s. McCune-Albright está presente en un 30% de adenomas secretores de GH esporádicos. La reducción de la actividad GTPasa, aumenta la forma activa de Gsa, que incrementa la transcripción de Pit-1 vía fosforilación de CREB, y por ello, la secreción de GH^(3, 17).

- Complejo Carney: abarca mixomas cardíacos y cutáneos, tumores hipofisarios y síndrome de Cushing. Ligado a dos locus 2p16 y 17q24; este

último codifica para la PRKAR1α. Esta proteína-quinasa A se encuentra inactivada, con aumento de la vía cAMP y la sobreexpresión de GH⁽¹⁸⁾.

Estos dos últimos síndromes inicialmente muestran un patrón de hiperplasia en la hipófisis y posteriormente son multifocales; similar a lo que sucede en modelos animales con sobreexpresión de GHRH. Así el estímulo mediante GHRH, CRF, o alteración en sus receptores: GHRH-R, GnRH-R, TRH-R, D2R (dopamina), SSTR2 y 5 (somatostatina) serían otros posibles mecanismos de oncogenicidad hipofisaria, en ocasiones sin hiperplasia previa⁽¹⁶⁾.

PROLACTINOMA

Epidemiología

Dentro de la rareza de los adenomas hipofisarios en la infancia, donde suponen <2% de los tumores intracraneales, un 50% son secretores de prolactina (PRL), siendo éste el tumor hipofisario más frecuente en la edad pediátrica, sólo superado por la enfermedad de Cushing en la primera década de la vida. En la infancia hay mayor incidencia de macroadenomas e invasividad^(19, 20). Predominio en mujeres (3-5/1) debido al estímulo estrogénico -estímulo natural de la secreción de prolactina-. En el varón presenta un comportamiento más agresivo, con mayor tasa de macroadenomas y expansión extraselar. Un 20% entran dentro de los MEN-1⁽⁴⁾.

Fisiopatología

La prolactina se sintetiza en células lactotropas a partir de un gen localizado en el cromosoma 6, cuya expresión parece depender del factor de transcripción Pit-1, diferenciador y promotor de células lactotropas, tiotropas y somatotropas, lo que explica la cosecreción de GH, y TSH hasta en un 10% de prolactinomas⁽²¹⁾.

Es secretada de manera pulsátil (13-14 pulsos/día), siendo muy amplios al inicio del sueño (fase no REM). Entre sus estímulos principales figuran la TRH y la succión del pezón, aunque los opioides, serotonina, VIP y estrógenos juegan también su papel. El principal inhibidor de la secreción es la dopamina mediante su efecto en receptores D2, lo que explica que el tratamiento de elección en la actualidad de estos tumores sean los agonistas dopaminérgicos⁽²²⁾.

La acción fundamental de la prolactina es contribuir al desarrollo de la glándula mamaria durante el embarazo, favorecer la lactancia en el post-parto (para ello es necesario el estímulo estrogénico previo) e inhibir la capacidad reproductora al impedir la secreción pulsátil de GnRH. Fuera de esas funciones fisiológicas, se sabe que en la mujer inhibe los pulsos de LH y pico ovulatorio de gonadotropinas y esteroidogénesis ovárica, mientras que en el varón la espermatogénesis y síntesis de dihidrotestosterona. Ello condiciona su clínica clásica de amenorrea-hipogonadismo-galactorrea.

Así a nivel peripuberal, lo más frecuente es el retraso en la aparición de los caracteres sexuales secundarios, y en las niñas alteraciones menstruales o amenorrea (si es primaria, se relaciona con mayor frecuencia a macroadenomas). En pacientes prepuberales, son más frecuentes síntomas compresivos (cefalea, alteraciones visuales, parálisis de pares craneales) e hipopituitarismo. También se ha descrito galactorrea (según sensibilización estrogénica previa sobre la mama) y disminución de la densidad mineral ósea por hipogonadismo^(19, 20).

Diagnóstico

Se define hiperprolactinemia como valores de prolactina superiores a 20-25ug/L de forma reiterada (3-6 muestras separadas). Es preciso excluir otras causas no tumorales de hiperprolactinemia (Tabla 3). Lo interesante es que existe correlación entre la cifra de prolactina y la etiología y tamaño tumoral. Así se sabe que el estrés no supera 40 ug/L, cifras por encima de 100 ug/L obligan a descartar tumor, siendo muy sugestivos de macroadenoma (tumor >1 cm) prolactina >200 ug/L, con cifras superiores a 1000 ug/L a partir de los 2 cm de diámetro tumoral. No obstante, cabe tener en

Tabla 3. Causas de hiperprolactinemia. Tomada de⁽²¹⁾.

Fisiológicas

Embarazo y lactancia
Estimulación del pezón
Estrés

Enfermedades hipotalámicas

Craneofaringioma
Meningiomas
Disgerminomas
Sarcoidosis
Granuloma eosinófilo
Irradiación
Causas vasculares
Sección del tallo hipofisario

Enfermedades hipofisarias

Prolactinoma
Acromegalia
Adenomas hipofisarios no secretores
Silla turca vacía
Hipofisitis linfocítica
Enfermedad de Cushing

Fármacos

Estrógenos
Neurolépticos: fenotiacinas (clorpromazina, perfenazina, flufenacina, torazina, promazina, fluoperazina, trifluoperazina, etc.) haloperidol, butirofenonas
Otros bloqueadores dopaminérgicos: metoclopramida, sulpiride, domperidona, risperidona, cisapride
Antidepresivos: inhibidores de la monoaminooxidasa (imipramina, etc.), amozapina, antidepresivos tricíclicos
Antihipertensivos: reserpina, metildopa
Verapamilo
Fluoxetina
Inhibidores de las proteasas
Opiáceos: cocaína, morfina, heroína
Benzodiazepinas
Cimetidina (i.v.)
Betaendorfinas; GABA
Serotonina
Noradrenalina
TRH
Antagonistas de los receptores adrenérgicos (medroxalol)

Causas neurogénicas

Lesiones de la pared torácica
Lesiones de la médula espinal
Estimulación mamaria

Otras

Hipotiroidismo primario
Insuficiencia renal crónica
Cirrosis hepática
Insuficiencia suprarrenal
Síndrome de ovario poliquístico
Convulsiones
Macroprolactinemia idiopática

GABA: ácido gammaaminobutírico;

TRH: terapia de reemplazo hormonal; i.v.: intravenosa.

cuenta que algunos fármacos pueden elevar las cifras a 150 ug/L y el embarazo presenta valores medios de 200 ug/L (35-600)⁽⁴⁾.

Así, una vez excluidas otras causas, se realizará RMN centrada en hipófisis (técnica de elección). Si no aparece lesión, pese a cifras elevadas de PRL, se filiará como *Hiperprolactinemia idiopática*, que precisará seguimiento evolutivo, pues en un 10% de los casos se objetivará microadenoma a los 2-6 años, aunque en otros es una situación autolimitada. También es preciso descartar la *Macroprolactinemia*: formas de prolactina unidas a Ig G, de mayor peso molecular, menor aclaramiento y por ello acumulación. Al ser biológicamente más inactivas, sospecharla ante cifras altas de PRL en ausencia de sintomatología clínica y escasa respuesta al tratamiento. Para su diagnóstico debe precipitarse la muestra de suero con polietilenglicol o bien emplear cromatografía.

Si por el contrario nos hallamos ante una lesión importante en la RMN y elevación de PRL de manera no correlativa, hay que descartar el efecto *hook*, lecturas falsamente bajas de PRL ante niveles muy altos por interferencia técnica. En estos casos diluir la muestra 1:100. Así mismo habrá que descartar desconexión hipotálamo-hipofisaria por tumor de otro tipo, siendo necesarias las determinaciones de otros ejes hormonales. No hay que olvidar que ante toda tumoración hipofisaria hay que realizar el *screening* hormonal para el diagnóstico precoz de posibles hipopituitarismos⁽²¹⁾. Las pruebas dinámicas de supresión o estimulación de la prolactina (TRH, L-dopa, etc.) ofrecen resultados inconsistentes y deben desecharse^(3, 23).

Tratamiento

El prolactinoma es el único tumor hipofisario donde el tratamiento médico es de elección. Se basa en la inhibición sobre los receptores D2 de células lactotropas mediante agonistas dopaminérgicos. Entre ellos tenemos la bromocriptina, cabergolina y quinagolida, siendo actualmente el de elección, por su mayor vida media y eficacia, la cabergolina^(19, 20). No obstante, en algunas circunstancias como el embarazo se prefiere la bromocriptina, puesto que la experiencia con los otros fármacos es aún limitada⁽²¹⁾.

Ante tumor sintomático -ya que un tercio involucionan⁽¹⁹⁾-se iniciará tratamiento con cabergolina: 0,5-2 mg/semana. Al mes de inicio monitorizar niveles de PRL (en caso de macroprolactinoma además campimetría si la previa estaba alterada). Si persiste elevada, se incrementará de 0,25 en 0,25 mg cada semana hasta 1,5 mg/semana. Control al mes de PRL. Si persiste elevada, los efectos secundarios son intolerables o la hiperprolactinemia es muy

sintomática se realizará tratamiento quirúrgico. En el caso de macroprolactinoma, se hará cirugía si además el tamaño tumoral no se ha modificado al 6º mes de tratamiento⁽²¹⁾. Transcurrido 1 año (2 para el macroprolactinoma) con normalidad en la cifra de PRL se puede reducir gradualmente la dosis de cabergolina (0,25 mg cada 3 meses), chequeando la PRL; aunque hay autores que defienden un tratamiento continuado durante 5 años antes de valorar la interrupción del tratamiento⁽²⁴⁾.

La normalización de los niveles de PRL se consigue en el 70-90% de los casos y la reducción tumoral en un 70% de los adenomas. No obstante existe entre un 15-20% de resistencias a cabergolina, generalmente macroprolactinomas al inicio de tratamiento (si es posterior, sospechar incumplimiento terapéutico por efectos secundarios o más raro malignización tumoral)⁽²⁰⁾. En esos casos se recurrirá a cirugía.

Así el tratamiento quirúrgico se reserva a aquellos casos con resistencia o intolerancia al tratamiento, síntomas compresivos graves (deterioro visual rápido, parálisis de pares craneales, apoplejía hipofisaria) o fistulas de LCR. Se realiza adenectomía vía transesfenoidal, lográndose resección total en 25-90% casos, curación 67-88% y recurrencias posteriores hasta en un 55% de los casos^(4, 21). Hay series en adultos donde se recomienda tratamiento médico precirugía en pacientes con prolactinomas gigantes, por mejores resultados sobre síntomas visuales⁽²⁵⁾. Incluso en algunos centros de amplia experiencia se consigue eficacia similar entre tratamiento médico-quirúrgico, especialmente en microadenomas intraselares con componente quístico y en pacientes que rechazan el tratamiento crónico con dopaminérgicos⁽²⁶⁾.

La radioterapia sería la tercera línea de tratamiento, reservada a casos refractarios a cirugía. Su eficacia es más limitada, y hay que considerar sus posibles efectos secundarios como hipopituitarismo, riesgo de segundas neoplasias, vasculopatía cerebral...⁽²⁰⁾

ENFERMEDAD DE CUSHING

Epidemiología. Etiología

La incidencia global de síndrome de Cushing es de 0,7-2,4 casos por millón de habitantes y año, siendo un 10-15% en la infancia y adolescencia⁽²⁷⁾. La causa exógena sigue siendo la principal. Dentro del Cushing endógeno, la etiología más frecuente en niños a partir de los 5 años de edad es la enfermedad de Cushing, generalmente como consecuencia de un microadenoma hipofisario productor de ACTH, lo que supone la causa endógena más frecuente de SC pediátrico (75-80% casos)⁽²⁸⁾. Predominancia de sexo masculino en época prepuberal⁽²⁹⁾.

Dentro de los tumores hipofisarios, el adenoma productor de ACTH es el segundo en frecuencia dentro de la población infantil, y el primero si se atiende a la primera década de la vida⁽²⁷⁾.

Clínica

La edad de presentación más habitual de la enfermedad de Cushing en niños es la adolescencia, edad media 14,1 años, siendo el caso registrado de menor edad de 6,2 años. La latencia en el diagnóstico es aproximadamente de 2,5 años (rango 0,5-6,6 años). El síntoma más significativo y precoz es el retraso de crecimiento con obesidad de predominio troncular (Figura 2). Otros síntomas clásicos serían "facies en luna llena", "cuello de búfalo", fragilidad y equimosis cutáneas, estrías rojo vinosas, miopatía... Cabe destacar el retraso en la maduración ósea patente en algunos pacientes, que constituye un rasgo diferencial muy discriminativo en la evaluación del paciente obeso⁽³⁰⁻³²⁾.

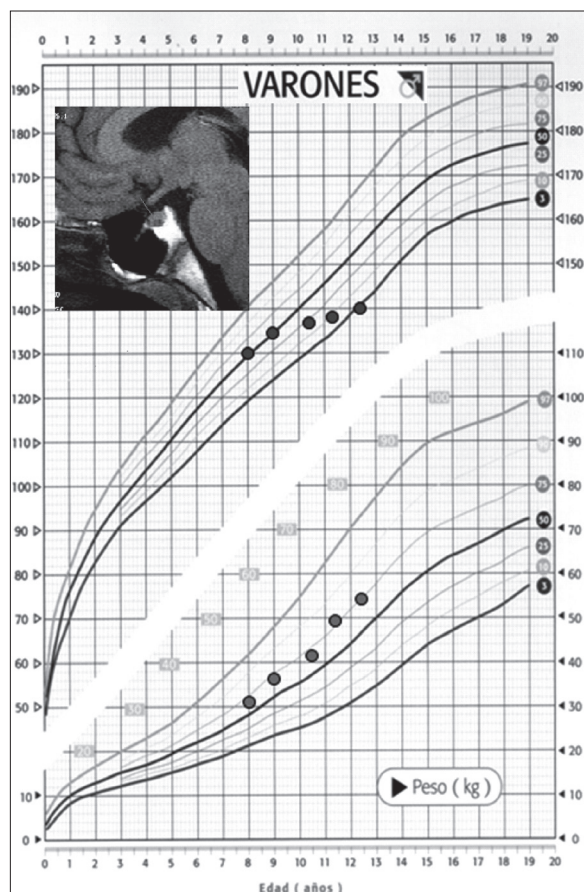


Figure 2. Caso clínico de enfermedad de Cushing. Curva pondero-estatural e imagen de microadenoma productor de ACTH.

Diagnóstico

Existen múltiples test para el diagnóstico del SC, unos englobados dentro del *screening* de hipercor-

tisolismo y otros definitorios de su origen. Sin entrar en explicar los diferentes tipos de tests, según un reciente estudio en Cushing pediátrico el mejor test de aproximación diagnóstica para verificar hipercortisolismo sería la medición en medianoche de un cortisol plasmático a partir de 4,4 ug/dL (121 nmol/l) a lo largo de 3 días (sensibilidad 99%, especificidad 100%) apoyados en cortisolurias mayores a 70 ug/m2/24h⁽³⁾.

Para filiar el origen hipofisario (enfermedad de Cushing) lo más discriminativo es la supresión con altas dosis de dexametasona (bien en forma de 8 mg nocturna o a lo largo de dos días en forma de 20ug/kg/6 horas –máximo 2mg/6h-). Se extrae cortisol plasmático a las 8:00 h del mismo día de la administración nocturna (23:00 h) de dexametasona y se objetivan los niveles séricos de cortisol a las 8:00h del día posterior. Existen numerosos puntos de corte, siendo el más recientemente avalado para población pediátrica un descenso de la cortisolemia superior al 20% como indicativo de Cushing hipofisario (sensibilidad 97,5%, especificidad 100%). Hay autores que señalan que no existen diferencias en cuanto a la supresión entre micro y macroadenomas al menos en adultos⁽³¹⁾. Por ello hay que recurrir a las técnicas de imagen. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los adenomas hipofisarios de ACTH son microadenomas (80%), por lo que la RMN hipofisaria, que es la prueba de elección, sólo detectará entre un 50-60% de los tumores, siendo por ello su valor predictivo negativo en torno a un 40%. Sin embargo, es primordial su realización, ya que el éxito de la cirugía transesfenoidal ronda el 80-90% con el diagnóstico de localización, reduciéndose al 50-70% sin ella^(27,33). En la actualidad la cateterización de senos petrosos no obtiene relación riesgo-beneficio, realizándose en casos seleccionados⁽⁴⁾.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la adenectomía mediante cirugía transesfenoidal, con tasa de mortalidad inferior al 1% y complicaciones poco frecuentes (infección, hemorragia, rinorrea, lesión de arteria carótida interna, pares craneales...). Si no existe respuesta curativa, al mes de la intervención se emplea radioterapia (45 Gy en 25 fracciones a lo largo de 35 días), cuya respuesta en la infancia es superior a la observada en adultos⁽²⁹⁾.

Los déficits hormonales han de ser investigados, siendo el más frecuente el déficit de GH, bien como consecuencia del tratamiento empleado, especialmente con radioterapia, o bien por la supresión crónica de los corticoides sobre la hipófisis y el hueso. De hecho hay estudios que señalan compromiso del crecimiento y talla final con repercusión en la mineralización ósea a pesar del tratamiento de la

enfermedad de Cushing^(29, 34). Así es necesaria la evaluación del déficit de GH a los 3 meses, y realizar tratamiento sustitutivo (dosis 0,033 mg/kg/día) en caso de constatarlo. Si existe aceleración de la pubertad pueden emplearse análogos de GnRH. Otras alteraciones hormonales son infrecuentes. En la mayoría de los pacientes se produce recuperación del crecimiento, aunque en muchos de ellos persiste la obesidad, incluso hasta 7 años postintervención^(27, 29).

El tratamiento sustitutivo con corticoides es necesario durante la cirugía y 48 horas posteriores a dosis de 100 mg/m²/día, pasándose a 12-15 mg/m²/día tras su recuperación. A los 3 meses se evalúa el eje corticosuprarrenal mediante la infusión de ACTH intravenosa (250 ug). Si a los 60 minutos el cortisol sérico se eleva por encima de 18ug/dl el eje se ha normalizado. Ello ocurre en un 80% de los pacientes a los 6 meses del tratamiento⁽²⁷⁾.

La curación oscila entre 83-91% para los microadenomas y entre un 25-73% para los macroadenomas; siendo más agresivos que en el adulto. Se relaciona con la remisión de niveles de cortisolemia < 5-7 ug/dl ó 50 nmol/l postcirugía (el mejor), niveles de ACTH.

(< 10 ng/L o <2.2mol/L a la semana de la intervención), la dependencia a corticoides exógenos superior a 6 meses, normalización del ritmo circadiano, supresión con 2 mg de dexametasona y ausencia de respuesta tras estímulo con CRH o ADH.

Entre un 15-25% de los tratados recurren. Entre los factores de pronóstico favorable se señala la existencia de un gradiente de ACTH central-periférico en el cateterismo de senos petrosos. Por el contrario, el pronóstico empeora ante tumores de gran tamaño, invasividad, localizados en lóbulo superior e intermedio hipofisarios, adenomas con células de Crooke y el sexo masculino⁽³⁵⁾. No obstante, un estudio reciente realizado en adultos defiende que la tasa de recurrencia entre micro y macroadenomas productores de ACTH estriba en la resección completa tras cirugía, más que en el tamaño del tumor⁽³¹⁾. Por ello es necesaria la reevaluación periódica del eje cortico-suprarrenal en los sujetos intervenidos, así como otras comorbilidades asociadas en estos pacientes, como hipopituitarismo, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardiovascular y osteoporosis⁽³⁵⁾.

TUMORES PRODUCTORES DE TSH

Es el adenoma hipofisario secretor menos frecuente, constituyendo 1-3% de los adenomas pituitarios. Apenas hay casos descritos en población pediátrica. Generalmente son macroadenomas invasivos⁽³⁶⁾.

Pueden cursar con hipertiroidismo, con especial atención a los síntomas cardiológicos (palpitacio-

nes, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca), temblor, pérdida de peso, sudoración excesiva, insomnio, fatiga... sin los signos típicos de autoinmunidad presentes en la enfermedad de Graves como exoftalmos o mixedema pretibial. Un 90% casos descritos en adultos presentan bocio homogéneo, recidivante tras tiroideomías. Por otro lado puede presentar síntomas compresivos (la mayoría son macroadenomas) con cefalea, alteraciones visuales... siendo raros los infartos y apoplejía hipofisarios. Hasta en un 40% de los casos descritos en adultos asocia aumento de GH y un 25% hiperprolactinemia. Algunos forman parte de MEN-1 o el síndrome de McCune-Albright.⁽³⁷⁾

Hay que sospecharlo ante un aumento de hormonas tiroideas con síntomas de hipertiroidismo y una TSH normal o elevada. El principal diagnóstico diferencial supone el *síndrome de resistencia periférica a hormonas tiroideas*, que clínicamente cursa con hipotiroidismo y conserva la respuesta de TSH a TRH y una relación subunidad α /TSH normal⁽⁴⁾.

El tratamiento de elección es la cirugía vía transesfenoidal, que en un 30% casos consigue la resección total. Es preciso el bloqueo tiroideo precirugía con betabloqueantes, antitiroideos, yodo o análogos de somatostatina. Si persisten restos o bien se opta por radioterapia o bien por el empleo de análogos de somatostatina, cuya acción sobre receptores sst-2 y sst-5 disminuyen los valores de TSH (90% casos), las hormonas tiroideas (75%) y la masa tumoral (50%)^(36, 37).

GIGANTISMO

Los adenomas productores de GH en la población infantil constituyen 5-16% de los tumores, 10% de los adenomas operados en <20 años. Suelen ser macroadenomas, invasores en un 75% de los casos. Se deben a alteraciones en la célula somatotropa o lactosomatotropa (mutaciones gen Gsa⁽³⁸⁾, pérdida de heterocigosis para gen supresor localizado en 11q13d⁽¹⁴⁾, infraexpresión de Rab18⁽³⁹⁾ o hiperproducción de GHRH hipotalámica, la principal en pediatría (pérdida de tono somatostatinérgico, tumores secretores como gangliocitoma, neurocitoma, ectópicos...). Ello generaría una hiperplasia con posterior independencia a adenoma. Recordemos que el principal estímulo secretor de GH es la GHRH y el inhibidor somatostatina.

Suelen ser varones (ratio 2:1), con edad media de 13,4 años. La clínica principal viene dada por el excesivo crecimiento longitudinal de los huesos a expensas de crecimiento acral (+2DS) y con edad ósea concordante; hiperinsulinismo reactivo al efecto diabético de la GH; depósito de mucopolisacáridos en piel y tejidos blandos, sudoración, debilidad muscular... Síntomas compresivos y otros

déficits hormonales, fruto del crecimiento intraselar, son también posibles, siendo relativamente frecuente el retraso en el desarrollo puberal por hipogonadismo⁽⁴⁾.

El diagnóstico se basa en la clínica, niveles elevados de IGF-I y falta de supresión de secreción de GH ante una sobrecarga oral de glucosa. No es infrecuente la respuesta paradójica a TRH y RH⁽³⁾. El diagnóstico por imagen se apoya en la RMN.

El tratamiento es primordial ya que evoluciona a desarrollo de acromegalia, con acortamiento de la esperanza de vida y mortalidad aumentada (entre 1.9-3.3 veces más)⁽⁴⁰⁾ debido a alteraciones vasculares y neoplasias digestivas. La cirugía transesfenoidal es la terapia de elección. Se alcanza resección completa en 60-85% de los casos, con mejoría clínica en 80% y normalización endocrinológica en 60%. Los criterios de curación (Cortina 1999) son: GH inferior a 2ug/l, IGF-I normal, nadir de GH tras sobrecarga oral de glucosa <1ug/l (alcanzado en 80% microadenomas y 50% macroadenomas tratados)⁽⁴⁾. Hay estudios en acromegalia de adultos que correlacionan la media de GH obtenida a lo largo de un día (es una hormona pulsátil) y el tamaño tumoral, con el éxito postcirugía; así como la supervivencia a largo plazo con la media de GH postintervención y una única medición de IGF-I a la semana⁽⁴⁰⁾. Existen marcadores (como MIB-1) indicadores de agresividad⁽³⁾.

Los análogos de somatostatina complementan la cirugía (octreótide, lanreótide, octreótide-LAR), disminuyendo la GH en 80-90% casos, normalizando IGF-I en 50-70% y reducen la masa tumoral en un

40%. Recientemente ha surgido el pegvisomant (antagonista del receptor de GH), que normaliza hasta en un 90% casos la cifra de IGF-I. Los antagonistas de dopamina se usan, especialmente, si se cosecreta prolactina. La radioterapia es menos empleada⁽⁴⁾.

ADENOMAS DE RETROALIMENTACIÓN

Raramente dentro de la población pediátrica observamos hiperplasias-adenomas secundarios a insuficiencia del órgano terminal. Este fenómeno se ha descrito dentro de la insuficiencia adrenal (síndrome de Nelson), hipogonadismo primario e hipotiroidismo⁽⁴⁾.

Un 1% de los niños hipotiroideos presentan aumento de la silla turca. La primera descripción fue en 1851 fue en contexto de cretinismo⁽⁴¹⁾, actualmente son los casos de tiroiditis crónica autoinmune de larga evolución sin diagnóstico la principal etiología de la hiperplasia tirotrópa. Los síntomas abarcan hipotiroidismo, compresivos, hipopituitarismo e hiperprolactinemia por efecto sobre el tallo hipofisario. Principalmente hay que realizar el diagnóstico diferencial con el tumor productor de TSH, en ocasiones, mediante ensayo terapéutico. Con el tratamiento hormonal sustitutivo (en este caso, tiroxina) se normalizarán los niveles de TSH y la masa selar, a diferencia del adenoma hipofisario⁽⁴²⁾ (Figura 3).

GONADOTROPINOMAS

Son prácticamente inexistentes. De hecho en la mayoría de los estudios se incluyen dentro de los



Figura 3. Imagen de hiperplasia tirotrópa secundaria a tiroiditis de Hashimoto de larga evolución antes y después de tratamiento sustitutivo con tiroxina.

Adenomas no productores, ya que raramente se elevan las gonadotropinas en plasma. Suelen ser macroadenomas y se diagnostican por síntomas compresivos, déficits hormonales o hiperprolactinemia. La cirugía transesfenoidal es de elección (40% casos curativa), complementada con radioterapia. El tratamiento médico (agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina o de GnRH) no ofrecen resultados adecuados. Entre un 70-100% casos hay afectación de algún eje hormonal post-cirugía⁽⁴⁾.

TUMORES HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES

Los tumores hipofisarios no funcionantes suponen el 2-6%⁽⁴⁾, siendo un 89-90% gonadotropinomas^(43, 44). *In vitro* la mayoría son secretores de FSH, LH, o las subunidades libres α , β -FSH, β -LH, β -TSH⁽⁴⁵⁾. *In vivo* sólo un 15% secretan FSH. Se cree que el incremento en la pulsatilidad de FSH existente en el tumor y la variación en la vida media debido a su glicosilación condicionan su baja detección *in vivo*. La pérdida del patrón circadiano distorsiona el sincronismo con la LH, con lo cual tampoco se detecta⁽⁴³⁾.

La mayoría de los tumores hipofisarios no funcionantes se expresan clínicamente como macroadenomas (96%), a una edad media de 12,5 años y en el sexo varón (ratio 3:1). Cursan con síntomas compresivos (defectos visuales 60-80%, cefalea, invasión de seno cavernoso y parálisis de pares craneales, hidrocefalia obstructiva, licuorrea...), déficits hormonales (GH, hipogonadismo, insuficiencia adrenal, hipotiroidismo) e hiperprolactinemia por afectación del tallo (ver apartado de prolactinoma)^(4, 37, 45).

Sólo nos encontraríamos microadenomas como *incidentalomas* en rara ocasión, aunque su frecuencia se estima en torno al 10-20% en autopsias y entre un 4-20% en RMN de la población general⁽⁴⁶⁾. Es crucial el diagnóstico diferencial frente a otro tipo de tumores de esta área. Ello se sustenta en la RMN con contraste y ante la duda se puede optar por el test de TRH, donde se observará aumento de subunidades libres α en el caso del adenoma hipofisario⁽⁴⁵⁾.

El tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal. Dependiendo de los centros, existe una mejoría en un 60-80% de los síntomas visuales (normalización en 30-50%), 90% en cuanto a las cefaleas y recuperación de los déficits hormonales entre un 16-60%⁽⁴⁵⁾. En casos de extirpación incompleta se realizará radioterapia, para algunos autores con buena relación riesgo-beneficio en la remisión local⁽⁴⁷⁾. Existen un 10% de recidivas⁽⁴⁾. El tratamiento médico (agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina o de GnRH) es ineficaz⁽³⁷⁾.

Bibliografía

1. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, *et al*. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101: 613-619.
2. Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: update of diagnosis, treatment and molecular genetics. *Expert Reviews in Neurotherapy* 2008; 8: 563-574.
3. Diamond J, Frank B. Pituitary adenomas in childhood: development and diagnosis. *Fetal and Pediatric Pathology* 2006; 25 (6): 339-356.
4. Fernández JA, Casanueva F. Tema 29. Tumores hipofisarios. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M *et al*. 4ºed. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid 2009.
5. Daita G, Yonemasu Y. Dural Invasion and Proliferative Potential of Pituitary Adenomas. *Neurol Med Chir* 1996; 36: 211-214.
6. Quereda V and Malumbres M. Review. Cell cycle control of pituitary development and disease. *Journal of Molecular Endocrinology* 2009; 42: 75-86.
7. Kiyokawa H, Kineman RD, Manova-Todorova KO, *et al*. Enhanced growth of mice lacking the cyclin-dependent kinase inhibitor function of p27 (Kip1). *Cell* 1996; 85: 721-732.
8. Nakayama K, Ishida N, Shirane M, *et al*. Mice lacking p27(Kip1) display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell* 1996; 85: 707-720.
9. Brugarolas J, Bronson RT, Jacks T. p21 is a critical CDK2 regulator essential for proliferation control in Rb-deficient cells. *Journal of Cell Biology* 1998; 141: 503-514.
10. Franklin DS, Godfrey VL, Lee H *et al*. CDK inhibitors p18 (INK4c) and p27 (Kip1) mediate two separate pathways to collaboratively suppress pituitary tumorigenesis. *Genes and Development* 1998; 12: 2899 - 2911.
11. Ramsey MR, Rishnamurthy J, Pei XH, *et al*. Expression of p16Ink4a compensates for p18Ink4c loss in cyclin-dependent kinase 4/6-dependent tumors and tissues. *Cancer Research* 2007; 67: 4732-4741.
12. Franklin DS, Godfrey VL, O'Brien DA, Deng C, Xiong Y. Functional collaboration between different cyclin-dependent kinase inhibitors suppresses tumor growth with distinct tissue specificity. *Molecular and Cellular Biology* 2000; 20: 6147-6158.

13. Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nature Reviews Cancer* 2001; 1: 222–231.
14. Theodoropoulou M, Cavallari I, Barzon L, *et al.* Differential expression of menin in sporadic pituitary adenomas. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 333–344.
15. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, *et al.* Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *PNAS* 2006; 103: 15558–15563.
16. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003; 112: 1603–1618.
17. Bertherat J, Chanson P, Montminy M. The cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-responsive factor CREB is constitutively activated in human somatotroph adenomas. *Mol. Endocrinol* 1995; 9: 777–783.
18. Stratakis, C.A., *et al.* Cytogenetic and microsatellite alterations in tumors from patients with the syndrome of myxomas, spotty skin pigmentation, and endocrine overactivity (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3607–3614.
19. Colao A, Loche S, Cappa M, *et al.* Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long term follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2777–2780.
20. Spinks J, BSc (Hons), BM, *et al.* Cabergoline Resistance in Pediatric Prolactinomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 377–379.
21. Moreno B, Obiols G, Páramo C y Zugasti A. Guía clínica del manejo del prolactinoma y otros estados de hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52(1): 9-17.
22. Pinilla L, Diéguez C, Aguilar E. Tema 3. Integración neuroendocrina y regulación de la secreción hormonal hipofisaria. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M *et cols.* 4ªed. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid 2009.
23. Molitch ME. Prolactinomas. *En:* Melmed S, editor. The pituitary. 2nd ed. Cambridge: Blackwell; 2002. p. 455-95.
24. Colao A, Di Sarno A, Landi M, Cappabianca P *et al.* Resistance to cabergolina as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5256-5261.
25. Yu C, Wu Z and Gong J .Combined Treatment of Invasive Giant Prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8: 61–65.
26. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, *et al.* Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *European Journal of Endocrinology* 158 11–18.
27. Gómez-Pan A, Roldán B, Rodríguez A, Rodríguez MD. Tema 57. Hiperfunción suprarrenal: Síndrome de Cushing. Hiperaldosteronismo primario. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Pombo M *et cols.* 4ªed. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid 2009.
28. Magiakou MA, Chrousos GP. Cushing's syndrome in children and adolescents: Current diagnostic and therapeutic strategies. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(2): 181-94.
29. Chan, LF, Storr HL, Grossman AB, Savage MO. Pediatric Cushing's Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51/8: 1261-1271.
30. Greening JE, Storr HL, McKenzie SA, Davies KM, Martin L, Grossman AB, *et al.* Linear growth and body mass index in pediatric patients with Cushing's disease or simple obesity. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(10):885-7.
31. Hwang Y, Chung J, Min Y, Lee M, Lee M, Kim K. Comparisons between Macroadenomas and Microadenomas in Cushing's Disease: Characteristics of Hormone Secretion and Clinical Outcomes. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 46-51.
32. Kanter AS, Diallo AO, Jane JA Jr., Sheehan JP, Asthagiri AR, Oskouian RJ, *et al.* Single-center experience with pediatric Cushing's disease. *J Neurosurg* [5 Suppl Pediatrics] 2005; 103:413–420.
33. Batista D, Riar J, Keil M and Stratakis C. Diagnostic Tests for Children Who Are Referred for the Investigation of Cushing Syndrome. *Pediatrics* 2007;120:e575-e586.
34. Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP. Final stature in patients with endogenous Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(4):1082-5.
35. Czepielewski M, Rollin G, Casagrande A, Ferreira N. Criteria of Cure and Remission in Cushing's Disease: An Up to date. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(8): 1362-1371.
36. Laws E, Vance M, Jane J. TSH adenomas *Pituitary* 2006; 9: 313–315.
37. Caron P. Adénomes hypophysaires à TSH ou adénomes thyroïdiques *Presse Med.* 2009; 38: 107–111.

38. Lopes M, Gaylinn B, Thorner M, Stoler M. Growth Hormone-Releasing Hormone Receptor mRNA in Acromegalic Pituitary Tumors. *American Journal of Pathology*. 1997; 150 (6).
39. Vazquez-Martinez R, Martinez-Fuentes A, Pulido M, Jimenez-Reina L, Quintero A, Leal-Cerro A, et al. Rab18 Is Reduced in Pituitary Tumors Causing Acromegaly and Its Overexpression Reverts Growth Hormone Hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2269–2276 .
40. Kaltsas G , Isidori A, Florakis D, Trainer P, Camacho-Hubner C, Afshar F et al. Predictors of the Outcome of Surgical Treatment in Acromegaly and the Value of the Mean Growth Hormone Day Curve in Assessing Postoperative Disease Activity. *JCE & M*. 2001; 86 (4).
41. Niepce B. Enlarged sella due to cretinism (hypothyroidism). *En: Ballieri JB, editor. Traité du goitre et du cretinisme*. 1851. París.
42. Guerrero-Fernández J, Bezanilla López C, Orio Hernández M, Carceller Benito F, Heredero Sanz JJ y Gracia Bouthelier R. Tumoración hipofisaria secundaria a hipotiroidismo primario: un caso de hiperplasia tirotrópica que simula un adenoma hipofisario *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(2):189-90.
43. Hanson P, Aylwin S, Monson J and Burrin J. FSH secretion predominates *in vivo* and *in vitro* in patients with non-functioning pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology*. 2005; 152: 363–370.
44. Day P, Guitelman M, Artese R, Fiszledjer L, Chervin A, Vitale N et al. Retrospective Multicentric Study of Pituitary Incidentalomas. *Pituitary* 2004; 7: 145–148.
45. Jaffe C. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*. 2006; 9:317–321.
46. Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000; 29:205–221.
47. Van den Bergh A, van den Bergh G, Schoorl M, Sluiter W, van den Vliet A, Hoving E et al. Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *J Radiation Oncology Biol Phys*. 2007; 67 (3): 863–869.

Uso de estatinas en pediatría: fármacos en hiperlipemias

Jaime Dalmau Serra

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil La Fe. Valencia.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad autosómica dominante que afecta la función del receptor del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). Esta enfermedad afecta en su forma heterocigota a 1 de cada 500 individuos y en su forma homocigota a 1 de cada 1.000.000, y se caracteriza por las altas concentraciones plasmáticas de C-LDL, ya presentes desde la infancia. Por ello la HF tiene un importante riesgo cardiovascular, cuyas manifestaciones clínicas ocurren en el periodo adulto. Aunque el tratamiento dietético es eficaz para bajar las concentraciones de C-LDL, estas siguen siendo muy patológicas en la mayoría de los casos, por lo que es preciso el tratamiento farmacológico. Clásicamente se utilizaban las resinas de intercambio iónico pero estos fármacos son rechazados por la gran mayoría de pacientes por su mal sabor y efectos secundarios. Por ello la *Food and Drug Administration* autorizó en los años noventa el uso de las estatinas en la edad pediátrica⁽¹⁾. La experiencia acumulada desde entonces es el objetivo de esta revisión.

ESTATINAS

1. Aspectos generales

Actualmente se dispone de las siguientes estatinas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina.

Su mecanismo de acción es mediante la inhibición competitiva de la 3-hidroxi-metil-glutaril-coenzima A reductasa, enzima que cataliza el paso limitante en la síntesis del colesterol⁽²⁾. La reducción de la concentración intracelular del colesterol provocada por las estatinas produce una sobreexpresión de los receptores de LDL; estos receptores captan el

C-LDL, por lo que disminuye su concentración plasmática. Además pueden inhibir la síntesis hepática de la apolipoproteína B-100, y disminuir la síntesis y la secreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos; estas últimas acciones serían las responsables de su capacidad para disminuir el C-LDL en pacientes con HF homocigota, las cuales carecen de receptores de LDL funcionantes.

Las estatinas se metabolizan en el hígado mediante las isoenzimas del citocromo P-450, por lo que pueden interaccionar con otros fármacos que se metabolizan de la misma manera. Los metabolitos se eliminan por bilis y por orina, dando lugar en el caso de la atorvastatina a metabolitos activos que prolongan su efecto. Por eso esta estatina parece ser la más eficaz para reducir las concentraciones plasmáticas de C-LDL. Otras estatinas, como la lovastatina y la simvastatina, atraviesan la barrera hematoencefálica por lo que pueden ser eficaces en la prevención y tratamiento de la aterosclerosis cerebral.

En general, las estatinas reducen el C-LDL en no menos del 20%, dependiendo de la estatina utilizada y de su dosis. Además pueden disminuir los triglicéridos hasta un 20% aunque de manera muy variable, al igual que sus efectos sobre el C-HDL. Otros efectos que se están investigando son su capacidad antiinflamatoria, cuantificable mediante la disminución de la proteína C ultrasensible, y su papel protector sobre la formación de la placa de ateroma, medible por el aumento de ciertas citocinas antiinflamatorias. Hay muy pocos datos sobre estos efectos durante la edad pediátrica.

Los efectos secundarios más importantes son el aumento de las transaminasas tres veces por encima de su valor normal, lo que se produce en un 1 - 2 % de los pacientes. También pueden producir

mialgias, con aumento de la fosfocreatina-kinasa (CPK) diez veces por encima de su valor normal, lo que ocurre en 0,1 % de los casos. Existe riesgo de miopatía si se usan en combinación de fármacos que también se metabolizan con isoenzimas del citocromo P-450 (macrólidos, ciclosporina, etc.).

2. Indicaciones

La indicación más importante en pediatría es en la HF^(2, 3). Se debe utilizar una estatina si tras un mínimo de 6 a 12 meses de tratamiento dietético concurre una de las siguientes condiciones:

- La concentración de C-LDL es superior a 190 mg/dl
- La concentración de C-LDL es superior a 160 mg/dl, y:
 - hay historia familiar de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o vascular periférica antes de los 55 años en padres o abuelos, o
 - hay 2 o más factores de riesgo: hipertensión, tabaquismo, obesidad sedentarismo.

Existen otras enfermedades con riesgo de aterosclerosis (Tabla 1)⁽⁴⁾.

La HF homocigota se encuadra en el grupo de alto riesgo y la heterocigota en el de riesgo moderado.

En todas estas enfermedades, tras intentar los cambios de estilo de vida, y una dieta cardiosaludable, si persisten concentraciones de C-LDL patológicas se debe administrar una estatina. En las enfermedades con alto riesgo de aterosclerosis puede estar indicando su uso si la concentración de C-LDL es superior a 130 mg/dl.

Hay otras circunstancias que pueden pasar desapercibidas cuya presencia puede favorecer el tra-

tamiento farmacológico, como son el uso de contraceptivos orales o el consumo de alcohol. Además actualmente se conocen otros factores de riesgo aterogénico que pueden detectarse en la infancia y adolescencia y que no están directamente relacionados con los factores de riesgo "clásico" ya enumerados. Estos nuevos factores "emergentes" de riesgo (Tabla 2) pueden ayudar en casos individuales a decidir el tratamiento farmacológico⁽⁵⁾.

En principio, la edad para iniciar el tratamiento farmacológico es sobre los 10 años, justo antes de que las estrías lipídicas arteriales se conviertan en placas fibrosas, lesión posiblemente irreversible. Se aconseja que los pacientes deberían estar en estadio II de Tanner y las mujeres haber tenido la menarquía⁽¹⁾. Sin embargo recientes estudios en los que se ha medido el grosor de la íntima-media de la pared arterial en niños afectos de HF han demostrado que el tratamiento precoz, a partir de los 8 años, con pravastatina *versus* placebo reduce significativamente la tasa de progresión del grosor de la carótida, e incluso puede producir su regresión, y sin efectos adversos importantes durante 4 años⁽⁶⁾. Por ello el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría⁽³⁾ ha sugerido la posibilidad de disminuir la edad de inicio del tratamiento farmacológico de los 10 a los 8 años, aunque este sigue siendo un tema controvertido⁽⁷⁾. En cualquier caso la edad de inicio debe ser valorada individualmente teniendo en cuenta todos los factores enumerados anteriormente (clásicos y emergentes).

3. Dosis. Controles.

Dado que las diferentes estatinas tienen una diferente eficacia, las dosis recomendadas son: lovastatina 40 mg/día, atorvastatina 10-20 mg/día, pravastatina 10-20 mg/día hasta los 13 años y después 10-40 mg/día, simvastatina 20 mg/día⁽¹⁾. No hay dosis más concretas para el resto de estatinas dado que los datos en pediatría son muy limitados.

Tabla 1. Enfermedades con riesgo de aterosclerosis.

Grado 1 (riesgo grave)	Hipercolesterolemia familiar homocigota. Diabetes mellitus tipo 1. Enfermedad renal crónica, insuficiencia renal terminal. Trasplante cardíaco. Enfermedad de Kawasaki con aneurisma de carótida.
Grado 2 (riesgo moderado)	Hipercolesterolemia familiar heterocigota. Enfermedad de Kawasaki con regresión de los aneurismas. Diabetes mellitus tipo 2. Enfermedades inflamatorias crónicas (lupus, artritis reumatoide, etc.)
Grado 3 (riesgo medio)	Tras tratamiento de cáncer infantil. Cardiopatías congénitas. Enfermedad de Kawasaki sin afectación de coronarias.

AAP Pediatrics 2007; 119:618

Tabla 2. Factores emergentes de riesgo cardiovascular.

Proaterogénicos	Homocisteína C-LDL oxidado Hiperinsulinismo Apolipoproteinemia E2 y E4 Lp(a) > 30 mg/dl Proteína C reactiva <i>Chlamydia</i>
Protrombogénicos	Factores hemostáticos Fibrinógeno Plasminógeno Factor inhibidor del plasminógeno tipo 1 Factores hemorreológicos Factor VII Lp (a)

C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad;

Lp (a): lipoproteína (a)

En principio debe iniciarse con la dosis inferior y según la respuesta analítica mantener o incrementar la dosis⁽²⁾.

Antes de iniciar el tratamiento junto con la determinación de las concentraciones del colesterol total y de sus fracciones, debe realizarse controles de transaminasas y de CPK, análisis que deben repetirse en 1-2 meses de iniciado el tratamiento. Si las transaminasas se elevan 3 veces por encima de su valor inicial o la CPK por encima de 10 veces debe interrumpirse el tratamiento. Si se normalizan estos parámetros puede reiniciarse dicho tratamiento, a menor dosis y/o con otra estatina. Cuando se han alcanzado los objetivos terapéuticos y sin efectos secundarios los controles pueden ser semestrales.

4. Experiencia pediátrica con estatinas.

Se han publicado diferentes estudios de los que es difícil extraer conclusiones, ya que son estudios con muy diferentes tamaños muestrales (de 16 a 214 pacientes), con seguimientos a corto plazo (de 2 meses a 4 años), con diferentes estatinas y a diferentes dosis, y con concentraciones de C-LDL y otros factores de riesgo muy diversos. No obstante estos trabajos han demostrado la disminución de las concentraciones de C-LDL de hasta el 45%, así como buena tolerabilidad y sin efectos adversos analíticos en el crecimiento o desarrollo puberal⁽⁶⁾.

5. Referencia a centro especializado.

Aunque los pacientes afectos de HF pueden recibir tratamiento con estatinas prescrito desde Atención Primaria, dado la aún limitada experiencia pediátrica probablemente es conveniente que sean controlados en un Centro Especializado, especialmente si tienen alguna de las siguientes características:

- historia familiar de angor, infarto, enfermedad cerebro-vascular o vascular periférica, o muerte súbita de padres o abuelos antes de los 55 años.
- pacientes con patrón lipoproteico cambiante.
- posibilidad de que se trate de una hipercolesterolemia secundaria.
- coexistencia de varios factores de riesgo.
- mala respuesta al tratamiento, con aparición de efectos secundarios, o de respuesta parcial que puede indicar la posibilidad de añadir otro fármaco.

Además en un Centro Especializado hay la posibilidad de un estudio más exhaustivo que comprenda la medición de los factores de riesgo clásicos y de los emergentes, medición del grosor de la intima – media de la carótida⁽⁹⁾, instauración de una dieta personalizada bajo el control del dietista, etc.

6. Otras indicaciones de las estatinas.

En la Tabla 1 se ha mencionado que junto a la HF existen otras enfermedades pediátricas con diferente grado de riesgo cardiovascular. Estas son: Enfermedad de Kawasaki (con y sin aneurisma coronario), diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad renal crónica e insuficiencia renal grave, tras trasplante de corazón, y enfermedades inflamatorias crónicas (lupus, artritis reumatoide, etc.).

En las enfermedades de mayor grado de riesgo el tratamiento con estatinas puede iniciarse cuando la concentración de C-LDL es superior a 130 mg/dl.

OTROS FÁRMACOS EN HIPERLIPEMIAS

1. Resinas fijadoras de ácidos biliares.

Los fármacos que se utilizaban en el tratamiento de la HF antes de la comercialización de las estatinas eran las resinas fijadoras de ácidos biliares (colestiramina, colestipol), pero por su menor eficacia (descensos de C-LDL menores al 10-12 %), por sus efectos secundarios (posible mal absorción de vitaminas liposolubles, estreñimiento pertinaz, dolor abdominal) y por su baja palatabilidad, estos medicamentos han caído en desuso. Su indicación actual es como segundo fármaco en la HF homocigota, ya que su mecanismo de acción, no dependiente de los receptores de LDL, permite un efecto aditivo a las estatinas.

Hay pocos datos pediátricos sobre el uso del colestevam, fijador no resinoso de los ácidos biliares.

2. Ácido nicotínico.

El ácido nicotínico es un fármaco que disminuye la concentración de triglicéridos y aumenta la de CHDL. Es un fármaco a utilizar especialmente en la

hiperlipemia familiar combinada, aunque también puede utilizarse en otras dislipemias, incluida la HF si cursa con HDL bajo. Tiene un efecto secundario no grave pero sí muy molesto para los pacientes, la rubefacción facial, que hace que abandonen el tratamiento. Actualmente existe en el mercado español un fármaco que junto con el ácido nicotínico tiene otro principio activo (laropiprant) que bloquea los receptores de la prostaglandina D₂, responsable de la vasodilatación de los vasos sanguíneos de la piel y por tanto de los sofocos. Aunque esta combinación es eficaz para el tratamiento de la dislipemia (disminución del C-LDL de hasta un 20 %) sin efectos secundarios, según prospecto no está recomendado para niños y adolescentes de menos de 18 años por falta de información sobre su seguridad y eficacia en este grupo de edad.

3. Ezetemibe

Este fármaco inhibe la absorción del colesterol de la dieta y del contenido en la bilis. Su eficacia ha sido comprobada en adultos, en los que su uso junto con una estatina ha conseguido reducciones adicionales de hasta un 20 %. Se dispone de muy poca experiencia pediátrica, pero puede ser útil en los pacientes de alto riesgo⁽¹⁰⁾.

CONCLUSIONES

Las estatinas han constituido un gran avance en la prevención de la arteriosclerosis desde la edad pediátrica. Faltan estudios que documenten su eficacia a largo plazo en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Los estudios pediátricos muestran su buena tolerabilidad y muy pocos efectos adversos, controlables en la mayoría de los casos. Su indicación principal es en la HF, aunque pueden utilizarse en otras enfermedades. En las formas más graves de la HF puede ser conveniente la adición de un segundo fármaco. Las recomendaciones de tratamiento farmacológico se van especificando en función de los nuevos conocimientos sobre la patogenia de la aterosclerosis y la eficacia de los nuevos fármacos⁽¹¹⁾. A pesar de las cuestiones no resueltas, sí es evidente que, es en la edad pediátrica, cuando hay que iniciar las medidas preventivas globales⁽¹²⁾.

Bibliografía

1. Kwiterovich PO. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4200-9.
2. Morais A, Lama R, Dalmau J, y Comité de Nutrición de la AEP. Hipercolesterolemia. Abordaje terapéutico. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 488-96.
3. Daniels SR, Greer FR and the Committee on Nu-

trition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198-208.

4. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, *et al.* Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. A scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; 114: 2710-38.

5. Dalmau J. Nuevos factores de riesgo cardiovascular detectables en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (supl. 3): 4-8.

6. Rodenburg J, Vissers M, Wiegman A, Van Trotsenburg P, Van Trotsenburg P, Van der Graaf A, De Groot E, *et al.* Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia. The younger, the better. *Circulation* 2007; 116: 664-8.

7. Ferranti S, Ludwig DS. Storm over Statins-The controversy surrounding pharmacologic treatment in children. *N Engl J Med* 2008; 359:1309-13.

8. Avis MJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJP *et al.* A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2007; 27: 1803-10.

9. Dalmau J, Vitoria I, Legarda M, Muro D, Sangüesa C. Evaluación del grosor del complejo íntima-media de la carótida en la hipercolesterolemia familiar durante la infancia. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70: 349-53.

10. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Ezetemibe Study Group. Efficacy and safety of ezetemibe co-administered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469-75.

11. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, *et al.* Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007; 115: 1948-67.

12. Cook S. Hypercholesterolemia among children. When it is high, and when is it really high. *Circulation* 2009; 119:1075-7.

Síndrome de Prader-Willi

Rafael Yturriaga

Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

El síndrome de Prader-Willi (SPW) está caracterizado por hipotonía, talla baja, hiperfagia, hipogonadismo, escoliosis, retraso psicomotor, y alteraciones del comportamiento⁽¹⁾. Este síndrome es consecuencia de la pérdida de expresión de la parte paterna del cromosoma 15q11-q13, causada por delección paterna, disomía uniparental materna, alteración del *imprinting* o por translocación balanceada⁽²⁾.

La disfunción hipotalámica puede ser la responsable de muchos de los rasgos del SPW ya que entre otros, existe una insuficiente secreción de hormona de crecimiento (GH), originando un aumento de la masa grasa (MG), disminución de la masa magra (MM), talla baja, manos y pies pequeños, niveles disminuidos de IGF-I y, finalmente, respuesta positiva al tratamiento con GH exógena.

La clínica del SPW es cambiante con la edad, existiendo un signo clínico de vital importancia para su diagnóstico temprano: la hipotonía axial neonatal, que siempre no ha de llevar a confirmar o descartar esta entidad. De todas formas, existen unos criterios clínicos descritos por Holm en 1993⁽³⁾, y que cumplidos serán ratificados por el estudio molecular.

Aunque se ha demostrado el beneficio de la GH para niños con SPW, durante pocos años de seguimiento, las comunicaciones de eficacia y seguridad a largo plazo son muy limitadas^(4,5,6). Recientemente, el grupo holandés de trabajo sobre el SPW ha publicado los resultados de un estudio prospectivo de 4 años en 55 pacientes con SPW, concluyendo que a la dosis de 1 mg/m² de GH, mejora la composición corporal por descenso del % de grasa en SDS y la estabilización de la MM en SDS, aumenta el perímetro cefálico y se normaliza la talla en SDS sin efectos adversos⁽⁷⁾. En este año, Carrel publica un

estudio comparativo de 21 pacientes con SPW tratados con GH durante 6 años con otro grupo de 27 pacientes de la misma edad no tratados, comprobando que el grupo tratado presenta menor % de grasas, mayor talla y fuerza muscular y valores más elevados del HDL colesterol, concluyendo que el tratamiento con GH a pacientes con SPW, con inicio antes de los 2 años de edad, mejora la composición corporal, la función motora, la talla y el perfil lipídico. La magnitud de estos efectos sugiere que el tratamiento a largo plazo, modifica favorablemente la historia natural del SPW justificando la asunción de los posibles riesgos del tratamiento⁽⁸⁾.

El tratamiento del SPW con GH está aprobado en EE.UU. por la FDA en el año 2000 exclusivamente para la corrección de la talla baja, en tanto que en Europa, la EMEA la aprobó en 2001 adicionalmente para la modificación de la composición corporal.

Composición corporal: los primeros resultados de la modificación de la composición corporal con la administración de GH fueron comunicados por P.D. Lee en 1993⁽⁹⁾. Con posterioridad ha habido muchas más con mayor número de pacientes, en estudios aleatorizados y con más tiempo de seguimiento^(10,11). Como resumen, se puede asegurar que la grasa en % disminuye durante el primer año de tratamiento, no existiendo posteriormente cambios y siendo, tras hasta 6 años, significativamente inferior a los valores basales. La MM en SDS aumenta significativamente en el primer año de tratamiento, pero vuelve a los valores basales durante el segundo año no cambiando con posterioridad. Es decir: la GH reduce el % de grasa en SDS y estabiliza la MM en SDS, en contraste con lo que ocurre en pacientes con SPW no tratados. Es de gran importancia conocer la evolución de estos pacientes cuando se les suspende el tratamiento, con habitual deterioro de su composición corporal

y secundario aumento de peso, todo lo cual obliga a considerar la necesidad de tratamiento con la mínima dosis que consiga mantener lo conseguido previamente. De todas formas, es conocido que la GH no influye en el apetito de estos pacientes, y sí y mucho, la educación ambiental⁽¹²⁾.

Crecimiento

Existen múltiples comunicaciones que demuestran la eficacia de la GH en el crecimiento de los niños con SPW^(13,14). Con todos estos datos, se puede asegurar que la talla en SDS aumenta significativamente durante el tratamiento y que prácticamente todos alcanzan una talla en rango con sus respectivas tallas genéticas, aunque en algunos ello no es así por no presentar un correcto pico de velocidad de crecimiento puberal⁽⁷⁾. La Edad Ósea (EO) no se ve afectada por la GH. Existe un moderado retraso de la EO en pacientes menores de 5 años, con tendencia a la normalidad a partir de los 7 años. Esta pequeña aceleración de la EO es debida en parte a la típica adrenarquia que presentan estos pacientes. Por ello, si la EO no se acelera con la GH, la talla adulta normal se conseguirá si el tratamiento se inicia varios años antes de la pubertad y el pico de velocidad de crecimiento puberal es optimizado. Es llamativo el tener que considerar en ocasiones la suspensión del tratamiento en pacientes con trastornos del comportamiento agresivos ya que con la talla alcanzada es particularmente difícil su manejo diario.

Perímetro cefálico

La mejoría del desarrollo mental y de las funciones psicosociales a corto plazo en pacientes con SPW tratados con GH ha sido comunicada⁽¹⁵⁾, pudiéndose asumir que el demostrado aumento del perímetro cefálico de estos pacientes, a largo plazo, puede tener efectos beneficiosos en estos aspectos, siendo necesarios estudios en este sentido.

Acromicria

Aunque se postuló que el tamaño de las manos y pies en estos pacientes tratados con GH se normalizaba⁽¹⁶⁾, esto ha sido rebatido con posterioridad, tras la demostración que el tamaño de manos y pies ocurre solamente en el primer año de tratamiento con pequeños cambios posteriores. El crecimiento de la longitud de la tibia y de la braza en SDS puede continuar durante el segundo año, pero no después, indicando que, el déficit de GH y factores genéticos son los responsables de estos signos clínicos en el SPW⁽⁷⁾.

Escoliosis

Es definida como una curva de la columna con un ángulo de Cobb mayor de 10° en una radiografía efectuada en bipedestación. La prevalencia de escoliosis en el SPW es alta, siendo del 30% antes de los 10 años de edad y del 80% después de esta edad, en comparación con la que aparece en

la población general que es del 3% en la edad de la adolescencia. Los pacientes con SPW muestran dos tipos de escoliosis:

a.- Con curva larga, típica en las afectaciones neuromusculares con hipotonía y que se da en los pacientes jóvenes con SPW.

b.- Curva semejante a la escoliosis idiopática de la adolescencia, en los pacientes mayores con SPW⁽¹⁷⁾.

El crecimiento acelerado, de manera espontánea o provocado por la GH exógena, ha sido asociado con el inicio de la escoliosis y/o la progresión de la curva escoliótica⁽¹⁸⁾. Clásicamente, la existencia de escoliosis es considerada como una contraindicación para el tratamiento con GH en pacientes con SPW y de esta manera así aparece en los "Criterios para la utilización racional de la Hormona de Crecimiento en niños" aprobados el 30 de mayo de 2008 del Ministerio de Sanidad y Consumo español. Ultimamente, están apareciendo comunicaciones que no avalan esta teoría y así, el grupo holandés de trabajo en el SPW, refiere los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado controlado, con 91 pacientes, concluyendo que el tratamiento con GH no tiene efectos adversos en el comienzo de la escoliosis ni en la progresión de su curva, así como que los niveles basales altos de IGFI en SDS se asocian con menor severidad de la escoliosis y que, de esta manera, la escoliosis no debe ser una contraindicación para el tratamiento con GH en los pacientes con SPW⁽¹⁹⁾. Una actitud más cauta recomienda el grupo japonés tras el estudio de este problema en 101 pacientes, ya que encuentran un deterioro de la escoliosis cuando esta es de doble curva⁽²⁰⁾. Creemos es necesario que estos pacientes sean atendidos por un equipo multidisciplinar, bien coordinados, con frecuentes controles clínicos y con ello, la absoluta contraindicación de la escoliosis para el tratamiento con GH debe ser reconsiderada.

Trastornos respiratorios del sueño

Los pacientes con SPW tienen mayor tendencia a padecer procesos obstructivos respiratorios, especialmente coincidentes con infecciones respiratorias. Por otra parte la GH puede producir una hipertrofia del tejido adenoideo y amigdalar así como una elevación del metabolismo basal con aumento de la demanda de O₂, todo lo cual puede ocasionar este tipo de problemas con la temida muerte súbita especialmente en varones muy jóvenes, menores de 5 años, y en las primeras seis semanas de iniciado el tratamiento⁽¹²⁾. La existencia de un reflujo gastroesofágico (RGE) es un factor muy negativo⁽²¹⁾.

Todos estos aspectos, así como el eventual tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales, se discutirán con las personas que acudan.

Bibliografía

1. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrome von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigem zustand im neugeborenenaltes. *Schweiz Med Wochenschr* 1956; 6: 1260-1261.
2. Cassidy SB. Prader Willi Syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 917-923.
3. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY *et al*. Prader Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91: 398-402.
4. Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment in children with Prader Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 88: 109-111.
- 5.- Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Benefits of long-term GH therapy in Prader Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1581-1585.
6. Lindgren AC, Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improve body composition in Prader Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database), *Horm Res* 2008; 70: 182-187.
7. Roderick FA de Lind van Wijngaarden, Elbrich PC Siemensma, Dederieke AM Festen, Barto J Otten, Edgar GAH van Mil, Joost Rotteveel, *et al*. Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4205-4215.
8. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Long-Term Growth Hormone Therapy Changes the Natural History of Body Composition and Motor Function in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; Jan 8 (Epub ahead of print).
9. Lee PD, Hwu K, Henson H, Brown BT, Bricker JT, LeBlanc AD *et al*. Body composition studies in Prader-Willi syndrome: effects of growth hormone therapy. *Basic Life Sci* 1993; 60: 201-205.
10. Eiholzer U, L' Allemand D, Schlumpf M, Rousson V, Gasser T, Fusch C. Growth Hormone and Body Composition in Children Younger than 2 Years with Prader-Willi Syndrome *J Pediatr* 2004;144: 753-758.
11. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004 Dec; 145 (6): 744-749.
12. Marc Fillion, Cheri Deal, Guy Van Vliet: Retrospective Study of Potencial Benefits and Adverse Events during Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr* 2009 Feb; 154 (2): 2430-233.
13. Angulo M, Castro-Magana M, Mazur B, Canas JA, Vitollo PM, Serrantonio M. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996; 3: 393-399.
14. Carrel Aaron L *et al*. Benefits of Long-Term Therapy in Prader-Willi Syndrome: A 4-Year Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1581-1583.
15. Whitman B, Carrel A, Bekx T, Weber C, Allen D, Myers S. Growth hormone improves body composition and motor development in infants with Prader Willi syndrome after six months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 591-600.
16. Eiholzer U, l' Allemand D. Growth hormone normalizes height, prediction of final height and hand length in children with Prader Willi syndrome after 4 years of therapy. *Horm Res* 2000; 53: 185-192.
17. de Lind van Wijngaarden RF, de Klerk LW, Festen DA, Hokken-Kolega Ac. Scoliosis en Prader Willi síndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Arch Dis Child* 2008; 93: 1012-1016.
18. Burwell RG. Aetiology of idiopathic scoliosis: current concepts. *Pediatr Rehabil* 2003; 6: 137-170.
19. Roderick FA, de Lind van Wijngaarden RF, Luuk WL de Klerk, Dederieke AM Festen, Hugo J Duivenvoorden, Barto J Otten, Anita CS Hokken-Koelega. Randomized Controlled Trial to Investigate the Effects of Growth Hormone Treatment on Scoliosis in Children with Prader Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(4): 1274-1280.
20. Yutaka Nakamura, Toshiro Nagai, Takahiro Iida, Satoru Ozeki, Yutaka Nohara. Epidemiological aspects of scoliosis in a cohort of Japanese patients with Prader Willi syndrome. *The Spinal Journal* 2009; 9: 809.816.
21. Miller JL, Shuster J, Theriaque D, Driscoll DJ, Wagner M. Sleep disordered breathing in infants with Prader Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study, *J Clin Sleep Med*. 2009 Oct 15; 5 (5): 448-453.

Actualización en el tratamiento y seguimiento del síndrome de Turner (ST)

José I. Labarta, Antonio de Arriba, Esteban Mayayo, Angel Ferrández-Longás

Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

El diagnóstico de ST requiere la combinación de unas características fenotípicas determinadas con una ausencia total o parcial de un cromosoma X, bien como línea celular regular o como un mosaicismo. El cariotipo convencional en sangre periférica debe ser el primer paso en el diagnóstico de estas pacientes y se contará un número suficiente de células, hasta 100, para excluir un mosaicismo si bien nunca se puede estar completamente seguro. Cuando el diagnóstico de ST sea sospechado clínicamente pero el resultado en sangre periférica sea normal se debe realizar el estudio citogenético en un segundo tejido (pelo, piel o gónada) y descartar un mosaicismo. La expresión fenotípica del ST se puede explicar en base a los siguientes fenómenos: a) al estado de haploinsuficiencia de genes que en condiciones normales se expresan en los dos cromosomas sexuales, b) a la ausencia de dos cromosomas sexuales normales antes de la inactivación de un cromosoma X, c) por fenómenos de *imprinting* que modifican la expresión de determinados genes en función de su procedencia, materna o paterna, y d) por la aneuploidía y las consecuencias derivadas del desbalance cromosómico. En el ST la detección de la existencia de material del cromosoma Y es muy importante por el riesgo de desarrollar un gonadoblastoma, que es un tumor *in situ* de las gónadas disgenéticas compuesto por células germinales y células del estroma; el riesgo se ha estimado en un 30%, aunque estudios más recientes hablan de un riesgo menor del 7-10%.

1. TRATAMIENTO DE LA TALLA BAJA

Existen numerosos estudios que demuestran que la GH es el tratamiento fundamental para mejorar la talla baja en el ST. En los últimos años se han llevado a cabo distintos estudios multicéntricos. No todos los estudios encuentran los mismos resultados y ello puede ser debido a múltiples factores

como son la diferente condición de las pacientes, regímenes terapéuticos distintos y a una manera de expresar los resultados obtenidos^(1,2). Una reciente revisión por Baxter *et al* en la base de datos Cochrane sugiere que todavía son necesarios más ensayos con casos control hasta talla adulta que permitan establecer una mejor decisión sobre si los beneficios del uso de la GH compensan la necesidad de un tratamiento prolongado a un coste considerable⁽³⁾. El único estudio aleatorizado y con casos control que se ha mantenido hasta talla adulta es el canadiense⁽⁴⁾ y demuestra el beneficio del tratamiento con GH ya que la talla adulta mejoró aproximadamente unos 7 cms. Igualmente se observó una mayor ganancia de talla en las tratadas a los 7-8 años frente a las tratadas a los 12-13; la edad de inicio del tratamiento fue el factor que más influencia tuvo en la ganancia de talla. En el estudio multicéntrico norteamericano se analizaron dos modalidades terapéuticas: GH sola o asociada a oxandrolona⁽⁵⁾. Ambos grupos alcanzaron una talla significativamente mayor que el grupo de controles históricos, demuestra el beneficio de iniciar precozmente el tratamiento y de utilizar unas dosis adecuadas. La experiencia sueca es útil ya que compara diferentes regímenes terapéuticos en función de la asociación o no de oxandrolona y etinilestradiol, con resultados hasta talla final (TF). Los mejores resultados fueron para el grupo que comenzó desde el inicio con GH más oxandrolona, y se comprueba que el inicio precoz de etinilestradiol, a los 12 años, se relaciona con menor talla final y menor ganancia de talla por la aceleración de la edad ósea que produce⁽¹⁾. El estudio belga en 186 pacientes tratadas a una dosis de 0,33 mg/kg/semana también encuentra una ganancia significativa de talla adulta⁽⁶⁾. El estudio con resultados más espectaculares en cuanto a talla final es el estudio holandés⁽⁷⁾. Compara tres grupos de tratamiento con diferentes dosis de GH a una edad media de inicio

de 6,6 años. Los resultados finales demuestran una ganancia muy importante de talla adulta mostrando un efecto dosis-respuesta. En esta línea de evidencia Reiter *et al*⁽⁸⁾ encuentran que cuanto más largo sea el periodo de tratamiento con GH antes de la estrogenización mayor ganancia de talla adulta se observará; se deduce que si la GH se inicia pronto el impacto de la edad de estrogenización sobre la talla adulta será mínimo. El estudio multicéntrico francés ha conseguido reunir la talla adulta de 704 pacientes⁽⁹⁾ y los factores que más influyen en la talla adulta fueron la edad de inicio del tratamiento y la duración del mismo. Existen pocos estudios que evalúen la respuesta en la primera infancia y permitan aclarar si el tratamiento con GH en edades tempranas previene el retraso de crecimiento^(10,11). Davenport *et al* en un estudio aleatorizado con casos control concluye que el inicio precoz del tratamiento normaliza la talla y evita el retraso de crecimiento.

Optimización del tratamiento con GH

No todos los trabajos encuentran el mismo grado de beneficio sobre la talla final^(12,13). Existe pues una variabilidad individual. El porcentaje de pacientes tratadas que superan la talla inicialmente proyectada varía, en función de los estudios, desde un 100% a un 50%. En un intento de analizar los *factores predictivos* de buena respuesta al tratamiento con GH el estudio internacional KIGS evalúa la respuesta en 987 pacientes tratadas hasta casi talla adulta⁽¹⁴⁾. La talla adulta depende, por orden de importancia y de manera significativa, de los siguientes factores: talla al inicio del tratamiento (+), respuesta en el primer año (+), talla genética (+), edad al inicio del tratamiento (-) y dosis media semanal de GH (+). Otras variables que han mostrado un efecto sobre la talla adulta han sido frecuencia de inyecciones, duración del tratamiento, edad al finalizar el tratamiento y empleo de oxandrolona. La ganancia de talla en cms depende de: edad al inicio del tratamiento (-), respuesta en el primer año (+), edad al inicio de la pubertad (+), talla genética (+), talla al inicio del tratamiento (-), dosis media semanal de GH (+) y peso al nacimiento (+). La mayor ganancia de talla ocurre antes del inicio de la pubertad y posteriormente la ganancia es menor. El cariotipo no mostró ninguna influencia en los resultados finales. El conocimiento de estas variables modificadoras de la respuesta permiten individualizar el tratamiento y buscar en cada paciente la menor dosis eficaz, durante el menor tiempo posible, para obtener la mejor respuesta alcanzable⁽¹⁵⁾. La respuesta a corto y largo plazo se ha querido relacionar con un polimorfismo del gen del receptor de la GH (deleción en el exón 3)⁽¹⁶⁾. En la actualidad parece existir un *consenso* en relación a los siguientes puntos relativos al tratamiento con GH^(9,2,12,13,17-21):

a) es necesario un diagnóstico precoz en la primera infancia,

b) el tratamiento con GH debe ser iniciado cuando la talla se sitúe por debajo de -1,5 SDS en relación a la población general o la velocidad de crecimiento se sitúe por debajo del percentil 25 o hacia los 6-7 años de edad y no antes de los 2 años de edad,

c) la dosis inicial recomendada es de 0,045 mg/kg/día que deberá ser ajustada según la respuesta hasta una dosis de 0,067 mg/kg/día; las razones para aumentar la dosis serían una baja talla importante al inicio, respuesta baja en el primer año de tratamiento y edad cronológica avanzada al comenzar el tratamiento,

d) se deben monitorizar los niveles de IGF-I y mantenerlos dentro de los rangos de normalidad (± 2 SDS) (22),

e) la pubertad se debe inducir a una edad que permita a la niña desarrollar los caracteres sexuales secundarios de manera semejante al resto de la población, consensuando siempre los pros y contras con la niña y su familia y generalmente no antes de los 12 y no más tarde de los 15 años,

f) el inicio precoz del tratamiento con GH permitirá iniciar la estrogenoterapia a una edad lo más cercana posible a la normalidad siempre y cuando se haya conseguido una normalización de la talla,

g) la oxandrolona a una dosis de 0,05 mg/kg/día es una opción para las niñas diagnosticadas tarde y con retraso del crecimiento importante, siempre a una edad cronológica superior a 9 años y con un control de la maduración ósea y de los signos de virilización,

h) el tratamiento se mantendrá hasta alcanzar una talla satisfactoria o hasta que la edad ósea sea superior a 14 años y la velocidad de crecimiento en el último año sea inferior a 2 cms/año.

Efectos secundarios observados

La seguridad e inocuidad del tratamiento con GH en las pacientes con ST es en general buena, si bien hay que tener precaución en relación al riesgo de presentar hipertensión, diabetes tipo 2, intolerancia oral a los hidratos de carbono y epifisiolisis de la cabeza del fémur. Existen dos trabajos con casos aleatorizados que encuentran que las pacientes tratadas con GH presentan un mayor riesgo de otitis media frente a las no tratadas; ello debe ser previsto con objeto de asegurar una buena salud otológica, ya que la audición es un factor directamente relacionado con la calidad de vida adulta^(9,23). El estudio internacional de farmacovigilancia KIGS con un total de 56.123 pacientes tratados con GH de los cuáles 5.970 son pacientes afectas de ST encuentra un mayor frecuencia de edema, epifisiolisis femoral y cifoescoliosis que en el resto de condiciones patológicas estudiadas y cuatro casos de malignopatías^(24,25). El estudio norteamericano *National Cooperative Growth Study* analiza la inocuidad y seguridad del tratamiento con GH en 54.996 pacientes entre las que se incluyen 5.220 niñas con ST tratadas⁽²⁶⁾.

2. TRATAMIENTO DEL HIPOGONADISMO

No existe unanimidad en cuanto a la edad a la que se debe iniciar el tratamiento. La edad de estrogenización tienen un impacto en la talla adulta y mientras que estudios clásicos indican que el retraso de la estrogenización mejora la talla adulta trabajos recientes indican que cuando el tratamiento con GH se inicia pronto y de manera optimizada se puede contemplar una estrogenización a una edad más acorde con la normalidad^(6,7,9). La estrogenización a una edad acorde con la normalidad posibilita desarrollar un crecimiento uterino normal ya que se ha observado que hasta un 50% de las adultas y adolescentes tratadas a edades variables no presentan un tamaño uterino normal. Es necesario conocer con profundidad los efectos que el déficit de estrógenos tiene sobre la autoestima, el desarrollo neurocognitivo y psicosocial. La mayoría de los autores se inclina por introducir los estrógenos no antes de los 12-13 años. Existen diferentes pautas de estrogenización. El uso de dosis iniciales bajas, de 50 ng/kg/día o menos de etinilestradiol oral e ir aumentado en función de la respuesta clínica y la edad ósea. La administración de 17 β -estradiol en parches percutáneos es más fisiológica que la del etinilestradiol oral, pero en nuestra experiencia, si bien provocan la aparición correcta de los caracteres sexuales, también aceleran rápidamente la maduración ósea. Además, no existen preparados que permitan inicialmente dosis mínimas diarias, por lo que recomendamos el tratamiento percutáneo con dosis de 12,5 mcg dos veces por semana cuando sólo quedan unos cm de crecimiento residual, en general a partir de los 16-18 años. Tras esta dosis inicial, se pasa a 25 mcg dos veces por semana y más adelante, a 50 mcg dos o tres veces por semana. La progesterona debe ser añadida con cualquier tipo de estrógenos, a lo largo del segundo año de iniciar la estrogenoterapia, a una dosis de 5-10 mgr/día de acetato de medroxiprogesterona. La ventaja básica del 17 β -estradiol es que se trata del estrógeno fisiológico producido por el ovario y, como éste, pasa a la circulación general y a sus órganos diana sin tener que ser metabolizado y aromatizado en el hígado, como sucede con el preparado oral^(1,27).

3. PATOLOGÍA ASOCIADA

La prevalencia de *malformaciones cardíacas* se establece en función de las series entre un 22 y un 50% y son más frecuentes en pacientes 45,X. La anomalía más frecuente es la válvula aórtica bicúspide, que se detecta mediante examen ecocardiográfico en un 13-34% de las niñas con ST y la coartación de aorta en el 4-14%, sugiriendo la posibilidad de la existencia de un defecto intrínseco primario. Comparando con la población normal las pacientes Turner tienen una tensión arterial significativamente

más alta y hasta un 50% pueden presentar hipertensión clínica. La *hipertensión* se hace evidente en la adolescencia. En el ST está descrita la *dilatación de la raíz aórtica* asintomática hasta en el 42% de pacientes, y aunque no todas acaban en disección aórtica, la asociación con factores de riesgo como HTA, valvulopatía aórtica, malformaciones de las cavidades izquierdas y cariotipo 45,X incrementa el riesgo hasta un 60%. Aunque la prueba de elección para su diagnóstico es la ecocardiografía, en ocasiones, y debido a los posibles falsos negativos por la falta de patrones estándar en relación a la talla, se debe recurrir a la RM. Una complicación poco frecuente pero muy grave es la aparición de dilatación aneurismática, disección y rotura aórtica. Es especialmente importante descartar los factores de riesgo asociados antes de intentar un embarazo y aconsejar sobre las prácticas deportivas de riesgo cardiovascular. La morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular está aumentada en pacientes con ST. Todo ello indica que es necesario incluir en el seguimiento de estas pacientes la monitorización cardiovascular y realizar un seguimiento especializado cardiológico en pacientes de riesgo. Toda paciente con cardiopatía congénita debe llevar un seguimiento especializado. Anomalías estructurales renales son frecuentes en las niñas con ST con una prevalencia cercana al 30-40%. El 50-85% de las pacientes tienen *enfermedad del oído medio*, que habitualmente comienza en la infancia y es una causa de frecuente morbilidad. Los principales problemas incluyen otitis media supurativas recurrentes, otitis media serosa, otitis supurativa crónica con perforación, hipoacusia de transmisión y predisposición para la formación de colesteatomas. La frecuencia de otitis media decrece con la edad. Además de la hipoacusia de transmisión, que ha sido reportada hasta en un 44% de casos, es frecuente la hipoacusia neurosensorial, sobre todo en la edad adulta, aunque puede aparecer ya en la infancia. Todo ello hace necesario un seguimiento otorrinolaringológico especializado. A nivel *ocular* presentan mayor prevalencia de epicanthus, hipertelorismo, y ptosis. A nivel *craneofacial* presentan retromicrognatia, maxilar estrecho con paladar ojival, mala oclusión dentaria, mordida asimétrica y anomalías en la morfología y desarrollo dentario. En la *piel* con frecuencia presentan nevus melanocíticos pero no tienen un riesgo incrementado de desarrollar un melanoma, y con facilidad hacen cicatrices queloides. A nivel *ortopédico* presentan un mayor frecuencia de displasia congénita de cadera (5%), cifoescoliosis (10%), dislocación de la rótula y rodilla crónica dolorosa. El trastorno en el desarrollo *linfático* se manifiesta en las recién nacidas mediante linfedema periférico (dorso de manos y pies) y cuello alado. Habitualmente el linfedema se resuelve en los primeros años sin tratamiento alguno pero puede recaer en cualquier edad asociado al inicio del tratamiento con rhGH o estrógenos, por aumentos

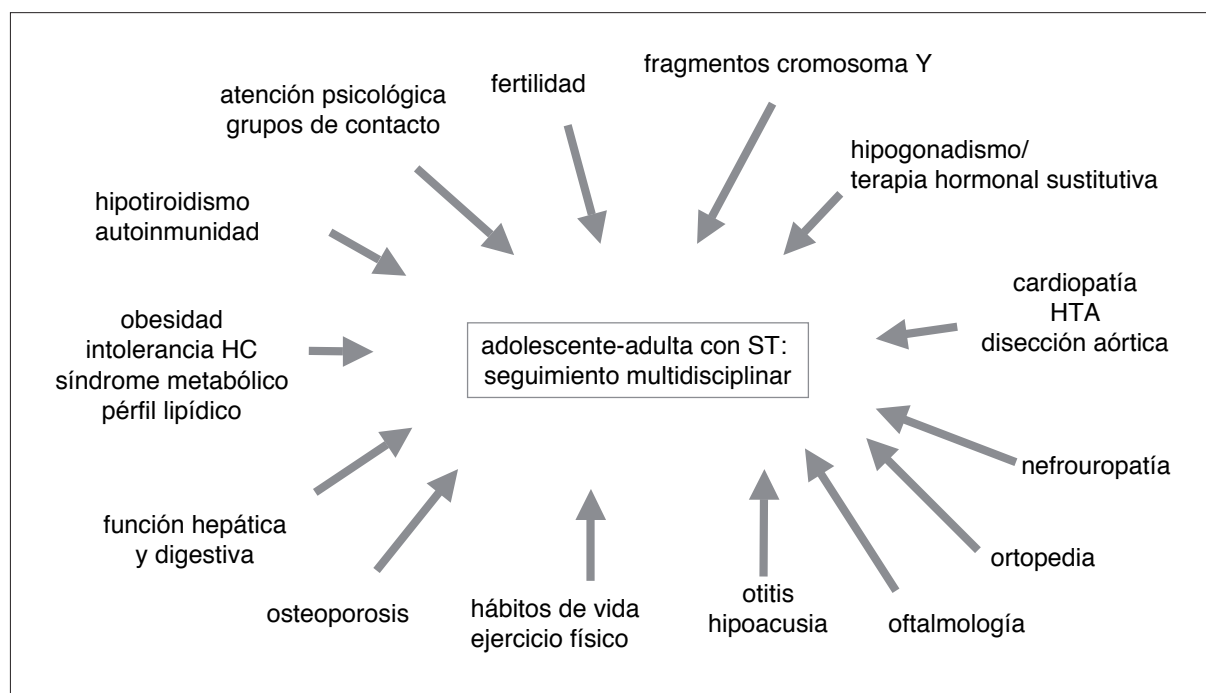


Figura 1. Seguimiento multidisciplinar en el síndrome de Turner.

de temperatura, calor o cambios de presión atmosférica; a veces no se demuestra ningún factor desencadenante. Se describe una mayor frecuencia en el síndrome de Turner de *hipertransaminasemia*. El ST se asocia con una mayor frecuencia de *enfermedad inflamatoria intestinal* tipo colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn que, a su vez, se asocia con un mayor riesgo de cáncer de colon y de recto. Es más frecuente la hemorragia gastrointestinal por teleangiectasias intestinales⁽¹⁾. Entre las endocrinopatías que pueden asociar la más frecuente es la tiroiditis autoinmune; también pueden presentar enfermedad de Graves Basedow, sobre todo si presentan isocromosoma X. Las pacientes con ST tienen más incidencia de problemas autoinmunes (vitiligo, alopecia, celiaquía, etc). Presentan mayor tendencia a la obesidad y una mayor prevalencia de intolerancia hidrocarbonado y de diabetes tipo 2 que aumenta con la edad. La alteración lipídica más frecuente es la hipertrigliceridemia que se relaciona con la obesidad y la resistencia a la insulina. Se ha documentado un mayor riesgo coronario y cardiovascular en las pacientes adultas con ST⁽¹⁾.

4. TRANSICIÓN A EDAD ADULTA

El proceso de transición a la edad adulta es muy importante ya que la paciente pasa a ser la propia gestora de su salud y debe comenzar a tomar decisiones sobre sus hábitos de vida y su salud. Es un proceso que se debe iniciar a la vez que la terapia estrogénica^(28,29). Es necesario organizar y protocolizar el paso de las pacientes desde la consulta de endocrinología pediátrica a la consulta de endocrinología de adultos ya que existe el riesgo

de que muchas pacientes dejen de acudir a las visitas médicas y ello determina un aumento de la morbilidad y mortalidad y un detrimento de la calidad de vida de la mujer adulta⁽³⁰⁾. La transición al médico de adultos debe realizarse cuando la niña haya alcanzado su talla adulta y completado su desarrollo puberal, lo que se estima aproximadamente hacia los 18 años de edad. Se recomienda que el proceso sea gradual programándose visitas conjuntas y seriadas a lo largo de 2-3 años que incluya la participación de al menos un ginecólogo y un endocrinólogo. El momento debe ser consensuado con la paciente y su familia, atendiendo las necesidades de manera individualizada. En ese momento se deben explicar los controles necesarios para garantizar una buena calidad de vida que deben incluir controles relativos a audición, función tiroidea, prevención de la osteoporosis y obesidad, ejercicio físico y hábitos de vida, posibilidades de fertilidad, terapia hormonal sustitutiva, salud cardiovascular, diabetes, dislipidemia y situación psicoemocional. Es importante garantizar a la paciente un cuidado multidisciplinar que incluya especialistas en endocrinología, cardiología, otorrinolaringología, ginecología, consejo genético, psiquiatría y apoyo psicológico y la participación voluntaria de grupos de contacto Turner⁽³¹⁻³⁵⁾.

Las mujeres adultas con ST deberían tener como objetivo conseguir un IMC inferior o igual a 25 kg/m², una relación cintura/cadera inferior a 0,80 y una tensión arterial inferior a 140/80. Para evitar la osteoporosis se recomienda un aporte de calcio de 1.000–1.200 grs/día y controles seriados de densitometría ósea. La terapia hormonal sustitutiva en

Tabla 1. Guía de control cardiovascular en las pacientes afectas de síndrome de Turner.

Al diagnóstico, todas las pacientes
-valoración cardiológica por un especialista en cardiopatías congénitas -exámen físico completo que incluya tensión arterial en todas las extremidades -ECG completo - imagen que incluya válvula aórtica, corazón, arco aórtico y venas pulmonares - ecocardiografía para niñas y escolares - RMN y ecocardiografía para adolescentes y adultas
Seguimiento
-Pacientes sin aparentes anomalías cardiovasculares y cifras normales de TA - Reevaluación con imagen en los siguientes momentos - Transición al endocrinólogo de adultos - Antes de iniciar un embarazo - En el momento en que se detecte HTA - En cualquier caso, estudio de imagen cada 5-10 años (ecocardiografía y RMN) - Control de la TA, perfil lipídico, obesidad, síndrome metabólico - Pacientes con anomalía cardiovascular detectada - Profilaxis de la endocarditis bacteriana cuando sea necesario - Seguimiento por un especialista - Discutir con la paciente las indicaciones de la THS (beneficios / contras)

la vida adulta, además de mantener los caracteres sexuales secundarios y un adecuado tamaño uterino que permita una futura implantación de un embrión, es necesaria para garantizar una buena salud cardiovascular y masa ósea y tiene efectos beneficiosos sobre la sensibilidad insulínica, y posiblemente sobre la diabetes tipo 2, mejora aspectos cognitivos y puede actuar como preventivo del cáncer de colon. Se deben usar dosis individualizadas que eviten los síntomas y signos de una deficiencia de estrógenos. La *infertilidad* es uno de los principales problemas de acuerdo al sentir de las pacientes adultas. Una minoría de pacientes con función ovárica mantenida pueden tener descendencia espontáneamente; es necesario un asesoramiento genético ya que la incidencia de abortos, anomalías congénitas y cromosómicas es mayor. En la actualidad estas pacientes pueden presentar embarazos mediante técnicas de reproducción asistida como la donación de óvulos y transferencia de embriones con el mismo éxito que otras pacientes con fallo ovárico primario. Presentan un mayor índice de complicaciones maternas durante la gestación como diabetes, hipertensión y riesgo de dilatación y disección aórtica por lo que antes de iniciar un embarazo es necesario descartar estas situaciones y deben ser valoradas previamente por un cardiólogo. Un factor muy importante para el éxito de la implantación es la preparación uterina para adquirir un tamaño y grosor adecuado del endometrio; ello exige un tratamiento con estrógenos y gestágenos a dosis adecuadas y de manera mantenida. La criopreservación de tejido ovárico de la niña o de la adolescente antes de la regresión folicular, es una posibilidad que se está abriendo paso^(17,30,36-39). Existe un mayor riesgo de padecer aterosclero-

sis, enfermedad isquémica cardíaca y accidentes vasculares cerebrales⁽⁴⁰⁾. Las complicaciones cardiovasculares son la causa más frecuente de mortalidad precoz, pudiendo llegar a disminuir la esperanza de vida en más de 10 años. La complicación más temida es la disección aórtica que además se presenta en el 2% de los embarazos inducidos. La hipertensión arterial aparece en más del 50%, siendo un factor de riesgo tan importante que justifica un tratamiento precoz^(41,42,43). En general, se puede decir que el riesgo de padecer algún tipo de cáncer es semejante al de la población general^(44,45). Los estudios sobre *calidad de vida* en estas pacientes muestran unas puntuaciones bajas en el funcionamiento social y altas en los items que miden el estado de depresión. Un estudio reciente en adultas jóvenes tratadas con GH muestra que la calidad de vida no es diferente de la población control y no se relaciona con la talla y sí con otras condiciones, especialmente la afectación otológica, pero también la afectación cardíaca y la insuficiencia gonadal⁽⁴⁶⁾. Las pacientes con ST tienen una *longevidad* menor, fundamentalmente como resultado de la patología cardiovascular y de la diabetes, con una mortalidad tres veces superior a la de la población normal^(40,47).

Bibliografía

1. Ferrández A, Labarta JI, Calvo M. Síndrome de Turner. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª edición. Pombo M, ed. McGraw Hill Interamericana de España, Madrid. 2002; 780-803.
2. Rosenfeld RG. Turner syndrome-growth hormone treatment. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, eds.

Growth Hormone Therapy in Pediatrics: 20 years of KIGS. Basel, Karger, 2007; 326-331.

3. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD003887.

4. The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3360-3366.

5. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998; 132: 319-324.

6. Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, Thomas M, Bourguignon JP. Late or delay induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4168-4174.

7. Van Pareren YK, Muinck Keizer-Schrama S, Stijnen T, Sas TCJ, Jansen M. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1119-1125.

8. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1936-1941.

9. Soriano-Guillén L, Coste J, Ecosse E, Leger J. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5197-5204.

10. Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, et al. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Horm Res* 2002 57; 157-164.

11. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3406-3416.

12. Carel JC. Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3793-3794.

13. Pasquino AM. Turner syndrome and GH treatment: the state of the art. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 1072-1075.

14. Ranke MB, Lindberg A. Turner syndrome within KIGS including an analysis of 1.146 patients grown

to near adult height. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, eds. Growth Hormone Therapy in Pediatrics: 20 years of KIGS. Basel, Karger, 2007; 332-339.

15. Ranke MB, Lindberg A, Ferrández-Longás A, Darendeliler F. Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: analysis of 987 patients from KIGS. *Pediatr Res* 2007; 61: 105-110.

16. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 659-664.

17. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10-25.

18. Sanger P, Wikland KA, Conway GS. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3061-3069.

19. Riedl S. Management of Turner's syndrome. *J Ped Endocrinol Metab* 2004; 17: 257-261.

20. Hjerrild B, Havmand K, Gravholt C. Turner syndrome and clinical treatment. *British Medical Bulletin* 2008; 86: 77-93.

21. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24:CD003887.

22. Park P, Cohen P. The role of insulin-like growth factor I monitoring in growth hormone-treated children. *Horm Res* 2004; 62 (suppl 1): 59-65.

23. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multicenter trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2033-2041.

24. Wilton P. Adverse events reported in KIGS. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, eds. Growth Hormone Therapy in Pediatrics: 20 years of KIGS. Basel, Karger, 2007; 432-441.

25. Wilton P. Adverse Events During GH Treatment: In: Ranke MB, Wilton P, eds. Growth Hormone Therapy in KIGS. 10 Years' experience. Heidelberg-Leipzig Barth, 1999; 349-364.

26. Bolar KP, Hoffmann AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hor-

- mone in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 344-351.
27. Kanaka-Gantenbein C. Hormone replacement treatment in Turner síndrome. *Pediatr Endocr Rev* 2006; 3 (suppl 1): 214-218.
28. Loscalzo M. Turner Syndrome. *Pediatr. Rev.* 2008;29:219-27.
29. Rubin KR. Turner syndrome: transition from pediatrics to adulthood. *Endocr Pract.* 2008 Sep;14(6):775-81.
30. Monereo S, Peñalver D. La mujer adulta con síndrome de Turner. En: Síndrome de Turner. 9º Curso de Formación de Postgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. JM Garagorri, ed. Ediciones Médicas SL, Barcelona. 2004; 147-165.
31. Congway GS. Considerations for transition from pediatric to adult endocrinology: women with Turner's syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14 (suppl A). 77-84.
32. Saenger P. Transition in Turner's syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14 (suppl A). 72-76.
33. Kirk J, Clayton P. Specialist services and transitional care in pediatric endocrinology in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 59-63.
34. Verlinde F, Massa G, Lagrou K. Health and psychosocial status of patients with Turner syndrome after transition to adulthood: the Belgian experience. *Horm Res* 2004; 62: 161-167.
35. Hogler W, Briody J, Moore B. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 193-199.
36. Morgan T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2007;76:405-10.
37. Ohl Oocyte donation in Turner syndrome. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité* 36 (2008) 886-90.
38. Fénichel P, Letur H. Procreation in Turner's syndrome: Which recommendations before, during and after pregnancy? *Gynecol Obst Fert* 2008; 36: 891-7.
39. Pienkowski C, Menendez M, Cartault A, Lorenzini F, Lesourd F, Tauber M. Syndrome of Turner and procreation. *Gynecol Obst Fert* 2008; 36: 1030-4.
40. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 147-158.
41. Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S, Tauber M, Acar P. Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: What prevention? *Arch Card Dis* 2008; 101: 85 - 490.
42. Bondy C. Congenital Cardiovascular Disease in Turner Syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2008; 3: 2-15.
43. Bondy C. Turner Syndrome 2008. *Horm Res* 2009; 71(suppl 1): 52-6.
44. Böösze P, Toth A, Török M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2006; 355: 2599-2600.
45. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 657-687.
46. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the statur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1992-1997.
47. Stochholm K, Juul S, Juel K, et al. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3897-3902.

Actitud ante una hipercalcemia

M. Gussinyé, D. Yeste, M. Clemente, MA. Albisu, A. Carrascosa

Unitat de Endocrinologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron (UAB). Barcelona.

La hipercalcemia se define como la presencia de concentraciones de calcio sérico superiores a 10,5-11,0 mg/dL, y está, en general, determinada por el incremento de la afluencia del calcio procedente del tracto gastrointestinal o del tejido óseo al espacio extracelular que llegan a superar la capacidad de excreción renal, o por situaciones en las que existe un incremento de la reabsorción renal tubular de calcio. Aunque el riñón y el aparato digestivo, mediante la actividad de la PTH y de la vitamina D, están muy directamente involucrados en la regulación de la homeostasis fosfocálcica del organismo, el incremento neto de la liberación del calcio depositado en el tejido óseo es habitualmente la causa primaria de la hipercalcemia. Son excepcionales los trastornos que determinan hipercalcemia por hiperabsorción de calcio a nivel intestinal o renal. El diagnóstico de la hipercalcemia es en general difícil ya que la sintomatología clínica es, generalmente, vaga y poco específica, por lo que no es inhabitual que su identificación sea producto de su hallazgo casual en una analítica sanguínea de rutina. Los estados de hipercalcemia infradiagnosticados tienen importantes consecuencias clínicas, incluso las formas moderadas de hipercalcemia (concentraciones plasmáticas entre 11 y 12 mg/dL), ya que determinan complicaciones a largo plazo (nefrocalcinosis, osteopenia y fracturas patológicas). Por este motivo es importante reconocer, tratar y seguir adecuadamente a estos pacientes.

La hipercalcemia afecta a todos los grupos de edad pediátrica. La incidencia actual de hipercalcemia en los niños es desconocida, aunque es mucho menos frecuente que en los adultos.

2. CLÍNICA

La intensidad de los síntomas de la hipercalcemia están estrechamente relacionados con el grado de

ésta y con la velocidad a la que se instaura. Como norma general, la hipercalcemia suele ser asintomática por debajo de 12 mg/dl y sintomática por encima de 14 mg/dl. Entre estos dos valores la condición clínica del paciente es difícil de prever. Debe tenerse en cuenta que gran parte de las manifestaciones son bastante inespecíficas, de manera que es difícil decidir si se deben a ella o a la enfermedad de base que la determina. Las manifestaciones digestivas (estreñimiento, anorexia, náuseas y vómitos, pirosis retroesternal, úlcera péptica, pancreatitis) son, en general, las primeras en aparecer. En orden de frecuencia le siguen las manifestaciones renales (poliuria, nicturia, polidipsia, hipercalcemia, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, y en caso de larga evolución, insuficiencia renal), síntomas neuromusculares (hipotonía muscular, astenia), mialgias, artralgias, osteopenia, fracturas patológicas, osteitis fibrosa quística, cardiovasculares (hipertensión arterial, palpitaciones, arritmia, EKG: onda T ancha e intervalo QT corto), y somáticas (pérdida de peso, retardo de crecimiento).

Diagnóstico diferencial

La etiología de la hipercalcemia es muy amplia y difiere ampliamente con relación a la edad de presentación, siendo aconsejable diferenciar las causas que se manifiestan en el periodo neonatal de las que se presentan en el niño mayor y adolescente (Tabla 1). La hipercalcemia neonatal es poco frecuente aunque puede ser causa de importantes y graves secuelas (parálisis cerebral, fracturas óseas). Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, puede ser completamente asintomática o asociarse a situaciones que comprometen la vida del paciente (arritmias, coma, fracturas múltiples). La causa más frecuente de hipercalcemia neonatal es la yatrogénica, y en general por el aporte excesivo de suplementos de calcio por vía parenteral.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia.

• RECIEN NACIDO
1. Hipocalcemia materna
2. Disfunción paratiroidea - Hiperparatiroidismo: - Hiperparatiroidismo neonatal severo (mutaciones inactivadoras en homocigosis del receptor-sensor del calcio) - Hiperparatiroidismo secundario - Hipercalcemia familiar hipocalciúrica (benigna) - Condrodisplasia metafisaria de Jansen (mutaciones receptor PTH)
3. Trastornos relacionados con la vitamina D - Hipercalcemia neonatal idiopática - Intoxicación vitamina D - Necrosis grasa subcutánea
4. Miscelánea - Yatrogenia - Síndrome de Williams - Hipofosfatasa - Hipofosforemia - Síndrome pañal azul (malabsorción triptófano)
• LACTANTE-NIÑO MAYOR
1. Hiperparatiroidismo primario - No familiar - Adenoma único - Adenomas múltiples - Hiperplasia paratiroidea esporádica - Carcinoma - Síndromes paraneoplásicos (tumores no paratiroides secretores de PTH) - Familiar - Adenomatosis paratiroidea familiar quística - Neoplasias endocrinas múltiples (MEN) (autosómica dominante) - Tipo I (síndrome de Werner) - Tipo IIA (síndrome de Sipple) - Mutaciones gen del receptor-sensor del calcio (autosómica dominante) - Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (mutación heterocigota)
2. Hiperparatiroidismo secundario - Insuficiencia renal - Déficit de vitamina D - Defectos metabolismo vitamina D (raquitismos vitaminoresistentes) - Síndrome de malabsorción intestinal - Tubulopatías renales - Inmovilización prolongada - Fármacos: diuréticos, fenobarbital, hidantoínas
3. Hipercalcemia con PTH normal - Intoxicación vitamina D - Hipercalcemia tumoral - Necrosis grasa subcutánea - Enfermedades granulomatosas (tuberculosis, sarcoidosis)

Esta forma de hipercalcemia es transitoria y de intensidad moderada.

3. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

1. Metabolismo fosfocálcico: el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario se establece normalmente detectando un nivel PTH elevado en un paciente con hipercalcemia asintomática, aunque en

algunos pacientes la hipercalcemia puede ser leve o incluso intermitente. Los valores de calcio ionizado están casi siempre elevados aunque la calcemia se encuentra a veces discretamente elevada o en el límite superior de la normalidad. El fosfato sérico suele ser bajo, pero puede tener un valor normal, especialmente si existe insuficiencia renal. Es frecuente una acidosis metabólica hiperclorémica. Otras características bioquímicas incluyen el

incremento de la actividad fosfatasa alcalina y de las concentraciones circulantes de 1,25-dihidroxitamina D, un aumento de la excreción urinaria de AMPc nefrogénico y una disminución de la reabsorción tubular de fosfato.

En los pacientes en los que se sospeche la posibilidad de hipercalcemia de origen tumoral, se debe de determinar la proteína relacionada con la PTH (PTHrP).

En los pacientes portadores de mutaciones en el gen que codifica el receptor-sensor del calcio, las concentraciones plasmáticas de PTH son inapropiadamente normales para las concentraciones de calcemia, dato que nos permite diferenciar esta forma de hiperparatiroidismo de otras etiologías de hipercalcemia.

2. Radiología: en la hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo, los signos radiológicos más habituales son la presencia de erosiones subperiósticas en las falanges, quistes solitarios o múltiples en la osteítis fibrosa y reabsorción de la lámina dura de los alvéolos dentarios. En la bóveda craneal son frecuentes los focos de rarefacción con aspecto ganulado (cráneo en "sal y pimienta"). Cuando la enfermedad está evolucionada puede observarse desmineralización ósea generalizada, fracturas patológicas y deformidades esqueléticas.

3. Otras técnicas de imagen: la ecografía cervical de alta resolución, la resonancia magnética, la tomografía computadorizada y la gammagrafía con tecnecio 99-sestamibi son técnicas que permiten la localización de las glándulas paratiroideas si se sospecha la existencia de hiperplasia o de un adenoma paratiroideo. Si estas metodologías no ponen de relieve la existencia de estas lesiones puede plantearse la práctica de cateterismo venoso de los vasos tiroideos y mediastínicos para la determinación de PTH y la práctica de angiografía digital.

4. Estudio del gen del receptor-sensor del calcio (CaSR): El hiperparatiroidismo grave neonatal se debe a la herencia en homocigosis de dos alelos mutados del gen del receptor sensor del calcio situado en el cromosoma 3. Estas mutaciones son causa de la pérdida de función (inactivadoras) de estos receptores situados en la membrana de las células principales paratiroideas y de los túbulos renales y que en última instancia son responsables del ajuste minuto a minuto de la secreción de PTH a las concentraciones de la calcemia. Los recién nacidos portadores de formas homocigotas presentan las formas clínicas más severas, alcanzando concentraciones de calcio total potencialmente letales (14-20 mg/dl), y manifiestan un cuadro clínico caracterizado por hipotonía severa, desmineraliza-

ción ósea y retraso de crecimiento. Por el contrario, el estado heterocigoto en estos loci determina un cuadro clínico de mejor pronóstico conocido como hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Hasta la actualidad se han identificado 25 mutaciones, principalmente en el dominio de unión al calcio extracelular del receptor, que reduce su afinidad por el calcio. Debido al descenso del número y función de estos receptores, se eleva el punto de ajuste para la supresión por el calcio de la secreción de PTH. De esta forma, las concentraciones de calcio total (11-12 mg/dl) y de calcio ionizado son altas mientras que las concentraciones séricas de PTH suelen ser normales. En el túbulo renal, el descenso en el número y función de estos receptores produce hipocalciuria pero la capacidad de concentración urinaria se acerca a la normal.

5. Estudio del gen MEN1 y del protooncogén RET: En los pacientes diagnosticados de hiperparatiroidismo primario y con riesgo de desarrollar neoplasia endocrina múltiple debe explorarse la existencia de hipertensión arterial, de feocromocitoma y de carcinoma medular de tiroides y efectuar estudio genético mutacional del gen MEN. El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-I) está causada por mutaciones en el gen MEN-I y es una endocrinopatía que se caracteriza por la hiperplasia de las células paratiroideas y tumores de la hipófisis anterior (no funcionantes o secretores de prolactina, hormona de crecimiento o ACTH) y de las células insulares pancreáticas. El síndrome MEN-IIa está determinado por mutaciones en el proto-oncogén RET y comprende el carcinoma medular de tiroides, el feocromocitoma y, ocasionalmente, el hiperparatiroidismo. Cada uno de estos síndromes MEN se hereda con carácter autosómico dominante.

Algoritmo diagnóstico (Figura 1)

1. En la evaluación del paciente con hipercalcemia, la herramienta diagnóstica más importante es la determinación de la concentración plasmática de PTH. Los niveles disminuidos de PTH sugieren la posibilidad de intoxicación por vitamina D, la existencia de patología tumoral o de otras enfermedades como la sarcoidosis. El diagnóstico diferencial no es usualmente difícil y se basa en la anamnesis, el examen clínico y en determinaciones específicas de laboratorio.

2. El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario se confirma por la existencia de niveles muy elevados de PTH y de hipercalcemia, que es un factor de riesgo para la formación de litiasis renal. La combinación de hipercalcemia y de concentraciones plasmáticas de PTH elevadas en presencia de hipo o normocalciuria orienta el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna.

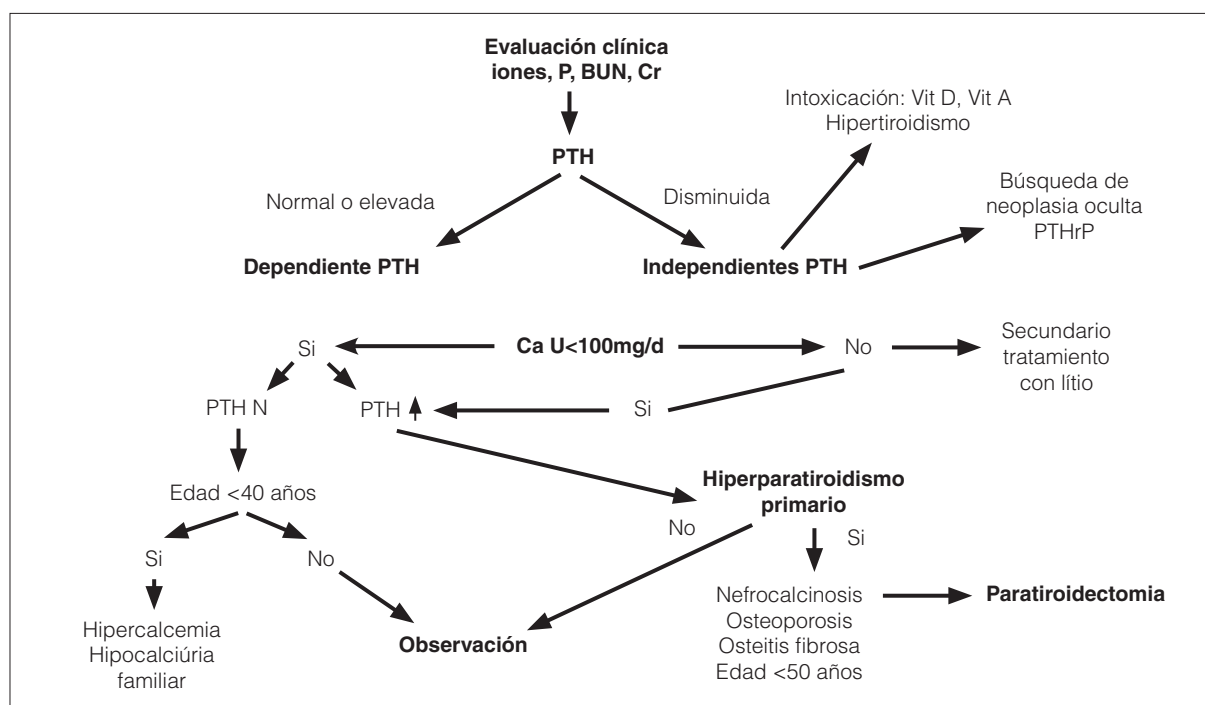


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las hipercalcemias.

4. TRATAMIENTO

La urgencia de decidir el inicio del tratamiento en el paciente con hipercalcemia va a depender de la intensidad de la elevación de la calcemia, de la presencia de sintomatología clínica (signos de afectación cardíaca, gastrointestinal o del SNC) y de la causa subyacente. Cuando la hipercalcemia es moderada y el paciente se encuentra asintomático, se puede diferir el inicio del tratamiento hasta que se haya establecido el diagnóstico etiológico. Sin embargo, la presencia de concentraciones plasmáticas de calcio superiores a 14 mg/dl representan una seria amenaza para la vida del paciente, por lo que el tratamiento médico debe iniciarse sin demora, aún en ausencia de diagnóstico definitivo.

Primer escalón

Debido a que los pacientes con hipercalcemia presentan de forma invariable depleción del volumen extracelular debido a la anorexia y la poliuria mantenida, la primera medida a adoptar debe estar dirigida a conseguir la rehidratación del paciente, preferentemente con suero salino isotónico al 0,9% con un volumen de aporte que prácticamente doble las necesidades basales de líquidos del paciente (3.000 ml/m²) durante las primeras 24-48 horas. Esta medida inicial tiene como objeto restaurar el volumen vascular, incrementar la filtración glomerular renal y conseguir la dilución del calcio plasmático. Conseguida la expansión inicial del volumen vascular es preciso iniciar la administración de diuréticos de asa como la furosemida a dosis de 1-2 mg/kg/dosis cada 4-6 horas, con objeto de no

solo promover la eliminación urinaria de sodio y de calcio, sino para prevenir la sobrecarga hídrica. Se debe prestar especial atención a la posibilidad de que se produzcan desequilibrios electrolíticos, por lo que es preciso monitorizar periódicamente las concentraciones plasmáticas de Na⁺, K⁺, Cl⁻ y Mg⁺⁺ y plantear sus oportunas correcciones. En general, la reducción de la calcemia en respuesta a este tratamiento es modesta (puede oscilar entre 0,5 y 2 mg/dl), por lo que, en general, es preciso recurrir a otras medidas terapéuticas.

Segundo escalón

Administración de agentes con capacidad para bloquear de forma efectiva la reabsorción del calcio depositado en el tejido óseo, como la calcitonina a dosis de 4-8 UI/kg cada 6-12 horas por vía subcutánea o intramuscular, o los corticoides (metilprednisolona IV a 2 mg/kg/día) o mediante una combinación de ambos. El efecto hipocalcémico de la calcitonina puede ser transitorio por el desarrollo de taquifilaxia y desaparece al cabo de unos días, aunque sus efectos se pueden prolongar si se administra simultáneamente con corticoides. Entre los efectos secundarios que se derivan del uso de la calcitonina se citan las náuseas, sensación de malestar y las erupciones cutáneas. Junto a estas medidas se debe restringir el aporte dietético de calcio y de vitamina D. El empleo de corticoides es de especial interés cuando el mecanismo de producción de la hipercalcemia es debido al aumento de la síntesis de vitamina D (activación de macrófagos) como en la sarcoidosis y en la necrosis del tejido celular subcutáneo.

Tercer escalón

Aunque en términos generales, estas medidas suelen ser eficaces y suficientes para controlar la hipercalcemia, cuando se estime que la respuesta no ha sido la adecuada se puede plantear la administración de bifosfonatos como el pamidronato (dosis única IV de 0,5 a 1,0 mg/kg en infusión continua de 4-6 horas) o el etidronato (7,5 mg/kg/día). Existen otras posibilidades terapéuticas en las que se tiene menor experiencia: administración de sales de fosfato por vía IV a dosis de 5-10 mg/kg cada 6 horas, de mitramicina (25 µg/kg IV) o finalmente de ketoconazol (disminuye las concentraciones plasmáticas de calcitriol) a dosis de 3-9 mg/kg/día en 3 dosis.

Cuarto escalón

En situaciones de especial gravedad, con insuficiencia renal o cardíaca o en caso de que el tratamiento no reduzca la calcemia por debajo de 14 mg/dl, se puede recurrir a la hemodiálisis o diálisis peritoneal con dializados exentos de calcio. Esta maniobra puede determinar inestabilidad hemodinámica y cardiovascular por lo que se debe efectuar bajo monitorización continua en un área de cuidados intensivos.

Tratamiento quirúrgico

En el hiperparatiroidismo primario está indicada la práctica de una paratiroidectomía subtotal o total con autotrasplante heterotópico. Debe tenerse en cuenta que puede existir glándulas paratiroides en situación ectópica (timo o mediastino), y que su número puede ser superior a 4 elementos en un pequeño porcentaje de casos. En el postoperatorio inmediato, cerca del 30-40% de los pacientes pueden presentar hipocalcemia postquirúrgica que en general es transitoria y que puede atribuirse a la atrición tisular que determina el propio acto quirúrgico o a la existencia de un escaso tejido residual funcionante, siendo preciso administrar gluconato cálcico por vía endovenosa (1.000 mg/m²/día en

perfusión continua) y efectuar controles seriados de calcemia. Si ésta se prolonga por el depósito acelerado de calcio y fósforo en un tejido óseo muy desmineralizado (síndrome del hueso hambriento *-bone hungry-*), puede ser preciso el tratamiento sustitutivo crónico con calcio y vitamina D (véase tratamiento del hipoparatiroidismo). En los niños con adenomas paratiroides debe practicarse la resección quirúrgica de la glándula afecta. Debido a que la diferenciación visual operatoria de las glándulas paratiroides normales o patológicas puede ser muy dificultosa, se recomienda la práctica de biopsia intraoperatoria de todas las glándulas.

Bibliografía

1. Kruse K. Vitamin D and parathyroid. *En* Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Ranke MB editor. 3ª. Edición. Karger. 2003. Basel. pp: 241-258.
2. Xu W. Hypercalcemic disorders. *En* Pediatric Endocrinology. The requisites in pediatrics. Moshang Th editor. Mosby Inc., 2005, pp: 227-239.
3. Hochberg Z, Tiosano Z. Disorders of mineral metabolism. *En* Pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations and management. Pescovitz O y Eugster E editores. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, pp: 614-640.
4. Francisco Ribas Crespo. Hipercalcemia y sus causas. *En* Tratado de Endocrinología pediátrica, Editor M. Pombo. McGraw-Hill 2009, 437-445.
5. F, Richard, Marie B Dema y Henry M. Kronenberg. Hormonas y alteraciones del metabolismo mineral. *En* Williams Tratado de Endocrinología, Elsevier España 2009, 1215-1280.

COMUNICACIONES ORALES

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Murcia, 5-7 de Mayo de 2010

Premios

PREMIO 2010 A LA INVESTIGACIÓN EN HORMONA DE CRECIMIENTO Y FACTORES RELACIONADOS CON EL CRECIMIENTO.

O1/d2-001

CONTRIBUCIÓN DE LOS GENES GHRHR Y GH1 A LA VARIABILIDAD DE LA TALLA ADULTA NORMAL EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

L. Audí Parera, N. Camats Tarruella, M. Fernández Cancio, E. Vilaró Gordillo, P. Andaluz López, A. Carrascosa Lezcano.

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron, Institut de Recerca CIBERER, Barcelona.

Los patrones normales de crecimiento están bien establecidos en España. En un estudio previo realizado en 307 adultos controles con tallas entre +2 y -2 SDS (*Clin Endocrinol* 2007) habíamos demostrado que la variabilidad en la secuencia del gen *GH1* explicaba el 6,2% de la variación de la talla.

Hemos analizado la secuencia del promotor, 13 exones y regiones flanqueantes del gen *GHRHR* en 69 pacientes con retraso de crecimiento y respuesta de GH a 2 test de estimulación inferior a 5 ng/ml y en 60 controles con tallas entre +2 y -2 SDS, procedentes de la población de 307 controles. Los objetivos han sido: 1) detectar, en los pacientes, cambios en la secuencia, que pudieran explicar el déficit de GH; 2) analizar diferencias en las frecuencias de SNPs entre pacientes y controles que pudieran sugerir la contribución de alguno/s de ellos al fenotipo; 3) analizar en los controles la contribución de los SNPs presentes en *GHRHR* a la variación de la talla y 4) analizar en los 60 controles la contribución de ambos genes (*GHRHR* y *GH1*) a la variación de la talla.

Los resultados muestran que: 1) no se han detectado mutaciones patogénicas en los 69 pacientes; 2) existen diferencias significativas en la frecuencia de 2 SNPs entre los pacientes y controles que pueden contribuir al fenotipo de los pacientes; 3) en los controles el análisis de regresión por pasos demuestra que los genotipos de los SNPs *P2* (promotor), *P7* (intrón 1) y *P16* (intrón 10) del gen *GHRHR* determinan el 22,2% de la variación de la talla ($p=0,0007$) y 4) en los 60 controles los SNPs *P1* y *P12* de *GH1* junto con los SNPs *P7* y *P16* de *GHRHR* determinan el 28,3% de la variación de la talla ($p=0,0002$) (6,7 cm en las mujeres y 7,2 cm en los hombres).

En la población de pacientes, las mutaciones en *GHRHR* no son prevalentes. Sin embargo, en la población control, se demuestra que los genotipos para los SNPs de *GHRHR* contribuyen de forma muy significativa a la determinación de la variabilidad de la talla adulta normal.

PREMIO 2010 A LA INVESTIGACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA.

O1/d2-002

MUTACIONES EN EL GEN SF1 (NR5A1) EN PACIENTES CON ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL 46,XY

L. Audí Parera⁽¹⁾, M. Fernández Cancio⁽¹⁾, N. Camats Tarruella⁽¹⁾, P. Andaluz López⁽¹⁾, E. Vilaró Gordillo⁽¹⁾, C. Piró Biosca⁽¹⁾, N. Torán Fuentes⁽¹⁾, R. Gracia Bouthelier⁽²⁾, A. Ferrández Longás⁽³⁾, J.I. Labarta Aizpún⁽³⁾, J. del Valle Núñez⁽⁴⁾, E. García García⁽⁴⁾, A. Carrascosa Lezcano⁽¹⁾

Endocrinología Pediátrica. ⁽¹⁾ Hospital Vall d'Hebron, Institut de Recerca, CIBERER, Barcelona. ⁽²⁾ Hospi-

tal La Paz, Madrid. ⁽³⁾ Hospital Miguel Servet, Zaragoza. ⁽⁴⁾ Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY pueden ser consecuencia de mutaciones, en su mayoría inactivadoras, en alguno de los genes necesarios para la normal diferenciación y función del testículo y/o de la virilización genital.

Mutaciones en el gen *SF1* (*NR5A1*) comenzaron a ser descritas en pacientes con afectación global de gonadas y suprarrenales.

Hemos analizado la secuencia del gen *SF1* en una serie de 63 pacientes con ADS 46,XY, fenotipo genital variable (desde femenino hasta parcialmente virilizado), sin insuficiencia suprarrenal y en los que se había descartado la presencia de mutaciones en el gen *AR* y, en algunos, en otros genes como *SRD5A2* y *CYP17A1*.

Se han detectado mutaciones no descritas, en heterocigosis, predictoras de inactivación de la proteína, en 5 de ellos (7,9% de la serie): 1 mutación se localiza a nivel del exón 2 [paciente 1 con cariotipo 47,YYY: c.70C>T (p.His24Tyr)] y 4 a nivel del exón 4 [paciente 2: c.268G>C (p.Gly90Arg); paciente 3: c.389delC (p.Pro130ArgfsX165); paciente 4: c.614_615insC (p.Gln206ThrfsX20) y paciente 5: c.690_691dupCTGCAGCTG (p.Leu231_Leu233dup)]. Los padres han sido analizados en 3 de ellos: en 2 casos no son portadores, debiéndose considerar la mutación *de novo*, mientras que, en el tercero, la madre es portadora.

Ningún paciente presenta antecedentes familiares. Tres pacientes presentan genitales femeninos y 2 ambíguos, siendo el sexo asignado femenino en todos.

Las gonadas son testes con capacidad de esteroidogénesis variable en edades prepuberales (nula respuesta al test de hCG en 2 y disminuida en 2), independientemente del fenotipo genital. El ACTH basal está discretamente elevado, la secreción de cortisol es normal pero los precursores suprarrenales ($\Delta 4$ y DHEA) están disminuidos y/o no aumentan en el test de Synacthen® en una paciente.

La histología testicular en dos de ellas muestra, en edad prepuberal, aumento de tamaño y cantidad de células de Leydig con degeneración xantomatosa.

Los pacientes con ADS 46,XY pueden presentar mutaciones en heterocigosis en el gen *SF1* (*NR5A1*). Los fenotipos clínicos y bioquímicos no son específicos. En estos pacientes se desconoce la evolución espontánea de la esteroidogénesis testicular así como de la suprarrenal.

Crecimiento

O1/d2-003

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA ABDOMINAL Y LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ADIPOQUINAS EN NIÑOS CON ANTECEDENTE DE BAJO PESO AL NACIMIENTO

S. Marín del Barrio ⁽¹⁾, A. López-Bermejo ⁽¹⁾, M. Díaz ⁽¹⁾, A. Jaramillo ⁽²⁾, F. de Zegher ⁽³⁾, L. Ibáñez ⁽¹⁾

Endocrinología. ⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues Ll., Barcelona. ⁽²⁾ Hospital Josep Trueta, Girona. ⁽³⁾ Department of Woman & Child, Universidad de Lovaina, Bélgica.

Antecedentes

Los niños nacidos con bajo peso para la edad gestacional (BPEG) que no realizan crecimiento recuperador espontáneo presentan una baja actividad del eje somatotropo, con mayor sensibilidad a la insulina, concentraciones elevadas de adiponectina de alto peso molecular (HMW adip, considerada antidiabetogénica) y escaso tejido subcutáneo –especialmente abdominal.

Objetivo

Examinar los efectos del tratamiento con GH sobre la cantidad y la distribución de la grasa total y abdominal, y sobre las concentraciones de adipocinas: HMW adip, leptina, y folistatina, una adipocina que promueve la adipogénesis en tejido subcutáneo.

Pacientes y Métodos

35 niños BPEG; edad: $6,9 \pm 0,3$ años; talla actual: $-3,1 \pm 0,1$ SDS. Los pacientes se aleatorizaron para inicio de GH (dosis media: 36 mcg/Kg/d) inmediato (n=17) o 4 meses más tarde (n=18). Exámenes (tiempos, -4m, 0 y 4 m): glucosa, insulina, IGF-I, leptina, HMW adip, perfil lipídico, folistatina, composición corporal (DXA) y distribución grasa abdominal (RM).

Resultados

El tratamiento con GH determinó un incremento de la velocidad de crecimiento, de las concentraciones de IGF-I y de la masa magra y normalizó los niveles de folistatina; estos cambios se acompañaron de una disminución de las cifras de leptina y HMW adip y de la cantidad de tejido adiposo subcutáneo abdominal, sin cambios en el tejido adiposo visceral, y de un incremento de las concentraciones de triglicéridos y de insulina.

Conclusión

Estos resultados apoyan el concepto de que en los niños BPEG sin recuperación espontánea de talla postnatal la baja actividad del eje no es primaria sino secundaria a una falta de expansibilidad del tejido adiposo.

El tratamiento con GH mejora la talla e incrementa la masa magra pero determina cambios en el perfil endocrino-metabólico y la composición corporal sugestivos de lipodistrofia parcial. Futuros estudios en esta población de pacientes permitirán determinar si la asociación de GH con otros preparados incrementa los beneficios del tratamiento con GH a corto, medio y largo plazo.

O1/d2-004

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE EN NIÑOS NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL

S.L. Arguinzoniz Valenzuela, R. Briones, G.A. Martos-Moreno, M.T. Muñoz, J. Pozo, J. Argente

Servicio de Endocrinología, Dto. Pediatría, CIBERobn, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción

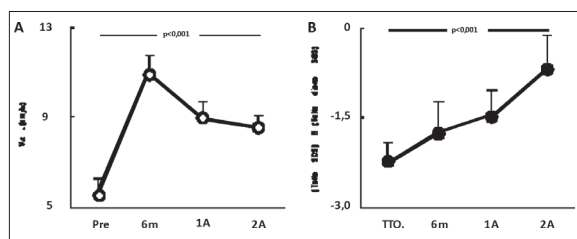
El tratamiento de los niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) es actualmente la indicación más frecuente de la hormona de crecimiento recombinante (rGH). Dado que su autorización por la EMEA se produjo en el año 2003, la experiencia a largo plazo en estos pacientes es aún limitada.

Objetivos

1. Analizar la efectividad del tratamiento con rGH en los pacientes nacidos PEG tratados en nuestro servicio entre los años 2003 y 2008. 2. Investigar la eventual influencia de dicho tratamiento en la maduración ósea, en el metabolismo de carbohidratos y lípidos y en la tensión arterial.

Metodología

Se estudiaron retrospectivamente los datos de 39 pacientes diagnosticados como PEG (longitud y/o peso al nacimiento < -2DE) y tratados con rGH a lo largo de su primer (n=39) y segundo año de tratamiento (n=27). Se evaluaron los siguientes parámetros: talla, peso, velocidad de crecimiento, edad cronológica, edad ósea, glucemia, insulinemia, índice HOMA, hemoglobina glicosilada (HbA1c), perfil lipídico y tensión arterial.



Resultados

La cohorte estudiada estaba constituida por 26 ni-

ñas y 13 niños, con una edad media de $6,7 \pm 2,7$ años y una talla de $-3,07 \pm 0,71$ SDS ($-2,14 \pm 1,08$ SDS respecto a su talla diana). El tratamiento con rGH determinó un incremento significativo de la velocidad de crecimiento ($p < 0,001$), máximo en los 6 primeros meses de tratamiento (incremento de talla: $5,1 \pm 1,4$ cm a los 6m; $8,7 \pm 1,7$ al año, $8,2 \pm 2,0$ a los 2 años; Figura A), aproximando paulatinamente las tallas de los pacientes a sus tallas diana ($p < 0,001$; $-0,5 \pm 0,98$ SDS tras 2 años de tratamiento; Figura B) sin aceleración patológica de la maduración ósea. Esta aceleración del crecimiento se acompañó de un aumento progresivo pero no patológico de los niveles de IGF-I ($p < 0,01$), IGFBP-3 ($p < 0,001$) y del índice HOMA ($p < 0,05$). Por el contrario, no se objetivaron cambios significativos en los niveles de HbA1c, triglicéridos, lipoproteínas, ni en la tensión arterial.

Conclusiones

1. El tratamiento con rGH promueve el crecimiento en los pacientes nacidos PEG, con máximo efecto en los primeros meses de administración. 2. Su empleo en estos pacientes determinó un leve incremento del índice HOMA, sin hallarse otra influencia metabólica.

O1/d2-005

ESTUDIO DE MARCADORES PRECOCES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL

A. de Arriba Muñoz, J.I. Labarta Aizpún, M. Domínguez Cajal, E. Sancho Gracia, I. Galé Ansó, J. Remírez, E. Mayayo Dehesa, A. Ferrández-Longás

Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Fundación Andrea Prader, Zaragoza

Introducción

El proceso aterosclerótico empieza y se acelera en la infancia cuando existe algún riesgo de enfermedad cardiovascular. Los pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) presentan riesgo de desarrollar en su evolución síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular y una mayor prevalencia de disfunción endotelial. El objetivo del trabajo es evaluar dicho riesgo en población PEG que precisan tratamiento con rhGH y en aquellos con *catch-up* espontáneo.

Pacientes y Métodos

Estudio transversal en el que se han valorado dos grupos de pacientes: PEG en tratamiento con rhGH (grupo I) y PEG con *catch-up* espontáneo (grupo II), dividiéndolos en dos grupos de edad, entre 4-10 años y entre 11-15 años de edad. Parámetros analizados: marcadores de dislipemia y de riesgo metabólico y ecografía carotídea valorando cociente intima/media y grosor de la pared en sístole y diástole (sección longitudinal y transversal). El estudio

Tabla 1. Estudio comparativo de variables estudiadas.

	GRUPO 4-10 AÑOS							GRUPO 11-15 AÑOS						
	PEG CON TTO			PEG SIN TTO				PEG CON TTO			PEG SIN TTO			
	n	Media	SDS	n	Media	SDS	p	n	Media	SDS	n	Media	SDS	p
SEXO VARÓN	14			11			n.s.	3			4			n.s.
MUJER	20			9				14			17			
EDAD GESTACIONAL	34	38,03	1,69	20	38,4	1,31	n.s.	17	37,82	2,27	21	38,19	2,52	n.s.
PRN SDS	34	-2,01	0,76	20	-2,44	0,58	*	17	-1,83	1,18	21	-1,73	0,84	n.s.
LRN SDS	34	-2,8	0,64	20	-3,07	0,83	n.s.	17	-2,73	0,59	21	-2,67	0,59	n.s.
EDAD INICIO TTO	34	5,8	1,25	20				17	9,66	0,49	21			
DOSIS INICIAL rhGH	34	0,24	0,09	20				17	0,24	0,09	21			
TIEMPO TTO	34	2,45	1,48	20				17	4,45	2,66	21			
EDAD EXPLORACIÓN	34	7,47	1,81	20	7,75	1,44	n.s.	17	12,65	1,11	21	12,57	1,2	n.s.
PESO SDS EXPLOR	34	-0,62	1,14	20	-0,24	1,02	n.s.	17	-0,9	0,93	21	0,84	1,55	**
TALLA SDS EXPLOR	34	-2,04	0,78	20	-0,48	1,15	**	17	-1,32	0,81	21	0,03	0,93	**
GLUCEMIA	34	79,97	9,01	20	82,2	9,8	n.s.	17	85,17	5,79	21	84,28	5,33	n.s.
COLESTEROL	34	169,5	33,61	20	177,35	71,08	n.s.	17	153,8	26,25	21	156,3	29,5	n.s.
LDL	34	105,2	28,75	20	100,65	19,21	n.s.	17	91,47	18,35	21	96,86	22,5	n.s.
HDL	34	52,55	12,11	20	51,35	12,11	n.s.	17	52	11,58	21	46,28	10,9	n.s.
TRIGLICÉRIDOS	34	62,58	34,4	20	51,55	22,44	n.s.	17	65,58	27,17	21	66,52	21,7	n.s.
INSULINA	34	5,27	4,71	20	6,08	4,63	n.s.	17	8,93	7,65	21	11,76	2,62	n.s.
LIPOPROTEÍNA A	34	25,65	32,42	20	28,64	33,52	n.s.	17	7,61	7,45	21	7,45	2,65	n.s.
HOMOCISTEÍNA	34	6,31	2,55	20	6,21	1,96	n.s.	17	12,36	8,51	21	30,42	44,2	n.s.
ÍNDICE HOMA	34	1,05	0,88	20	1,68	1,52	*	17	1,44	0,85	21	2,42	1,16	**
INSULINA/GLUCOSA	34	0,07	0,06	20	0,087	0,067	n.s.	17	0,1	0,07	21	0,18	0,17	n.s.
I/M LONG SIST	34	0,35	0,06	20	0,4	0,1	*	17	0,35	0,07	21	0,39	0,08	n.s.
GROSOR LONG SIST	34	1,26	0,34	20	1,57	0,64	**	17	1,44	0,39	21	1,38	0,42	n.s.
I/M LONG DIAST	34	0,32	0,06	20	0,38	0,08	*	17	0,35	0,06	21	0,41	0,06	**
GROSOR LONG DIAST	34	1,07	0,2	20	1,34	0,27	**	17	1,31	0,32	21	1,26	0,31	n.s.
I/M TRANS SIST	34	0,34	0,06	20	0,36	0,08	n.s.	17	0,38	0,11	21	0,39	0,07	n.s.
GROSOR TRANS SIST	34	0,96	0,22	20	1,06	0,38	n.s.	17	1,1	0,20	21	1,17	0,31	n.s.
I/M TRANS DIAST	34	0,32	0,05	20	0,36	0,07	**	17	0,37	0,08	21	0,38	0,07	n.s.
GROSOR TRANS DIAS	34	0,92	0,21	20	1,5	1,21	**	17	1,14	0,33	21	1,04	0,27	n.s.

(PRN: Peso Recién Nacido. LRN: Longitud RN. TTO: Tratamiento. I/M: Relación íntima-media. LONG: Longitudinal. Trans: Transversal. SIST: Sístole. DIAST: Diástole). n.s. no significativo * p<0,05 ** p<0,01

estadístico se ha realizado con el programa SPSS v15 para Windows.

Resultados

Los resultados se presentan en la tabla anexa. Datos perinatales: únicamente se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el peso RN SDS en el grupo de 4-10 años siendo los grupos homogéneos en cuanto a sexo, edad gestacional y longitud RN SDS. En cuanto a los marcadores de dislipemia y de riesgo metabólico se observan diferencias estadísticamente significativas en el índice de HOMA, siendo mayores en los PEG con *catch-up* espontáneo en ambos grupos de edad. En el grupo de 4-10 años hay diferencias estadísticamente significativas en el cociente íntima / media y en el grosor de la

carótida (tanto en sístole como en diástole) presentando los PEG sin tratamiento (grupo II) valores más elevados; en el grupo de 11-15 años, únicamente existen diferencias estadísticamente significativas en el cociente íntima / media en diástole.

Conclusiones

Los resultados obtenidos, aunque preliminares, sugieren menor sensibilidad a la insulina y mayor relación íntima/media carotídea (disfunción endotelial) en los niños PEG que experimentan *catch-up* espontáneo. Estos marcadores bioquímicos y ecográficos pueden resultar útiles en la detección precoz y seguimiento de los factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en la infancia y adolescencia.

Tabla 1. Resultados niños (n.s. no significancia; ** p<0,01).

	GRUPO A			GRUPO B			GRUPO C			p
	n	Media	DS	n	Media	DS	n	Media	DS	
Edad Cronológica inicio 4ml	28	10,9	0,25	71	12,28	0,48	21	13,96	0,71	**
Peso (kg) RN	28	3,38	0,37	71	3,28	0,44	21	3,22	0,26	n.s
Talla (cm) RN	28	51,23	1,44	71	50,70	1,59	21	50,5	1,41	n.s
IMC RN	28	12,9	1,24	71	12,75	1,51	21	12,63	0,74	n.s
Peso (kg) 1 año	28	10,22	0,75	71	10,23	1,08	21	10,16	0,86	n.s
Talla (cm) 1 año	28	75,88	2,15	71	75,91	2,69	21	75,18	2,34	n.s
IMC 1 año	28	17,75	1,15	71	17,73	1,33	21	17,97	1,28	n.s
Incremento Peso RN-1a	28	6,81	0,69	71	6,97	0,98	21	6,93	0,74	n.s
Incremento Talla RN-1a	28	24,65	1,92	71	25,3	2,09	21	24,68	2,23	n.s
Incremento IMC RN-1a	28	4,78	1,35	71	5,04	1,71	21	5,34	0,97	n.s
Peso (kg) 3 años	28	15,18	1	71	14,97	1,57	21	14,62	1,36	n.s
Talla (cm) 3 años	28	97,47	2,73	71	97,02	3,86	21	95,85	3,39	n.s
IMC 3 años	28	15,99	0,96	71	15,88	1,1	21	15,89	0,91	n.s
Peso (kg) 8 años	28	28,89	3,1	71	28,46	4,74	21	26,37	3,87	n.s
Talla (cm) 8 años	28	130,04	2,91	71	129,36	5,8	21	126,98	5,6	n.s
IMC 8 años	28	17,08	1,76	71	16,95	2,26	21	16,31	1,77	n.s
Incremento Peso 3-8 a	28	14,3	8,48	71	12,72	7,72	21	12,44	4,08	n.s
Incremento Talla 3-8 a	28	38,37	40,30	71	30,51	33,55	21	35,69	20,42	n.s
Incremento IMC 3-8 a	28	2,19	6,84	71	1,01	5,19	21	1,18	3,66	n.s
Incremento talla en pubertad	28	28,6	2,6	71	26,6	4,2	21	21,1	2,8	**

Tabla 2. Resultados niñas (B2: inicio pubertad; TA: talla adulta; n.s. no significancia; * p<0,05, ** p<0,01).

	GRUPO A			GRUPO B			GRUPO C			p
	n	Media	DS	n	Media	DS	n	Media	DS	
Edad Cronológica inicio B2	19	9,0	0,48	87	10,8	0,5	15	12,4	0,51	**
Peso (kg) RN	19	3,1	0,3	87	3,1	0,3	15	3,1	0,37	n.s.
Talla (cm) RN	19	49,8	1,34	87	49,8	1,5	15	50,3	1,61	n.s.
IMC RN	19	12,5	1,24	87	12,5	1,1	15	12,3	1,45	n.s.
Peso (kg) 1 año	19	9,4	0,88	87	9,3	0,9	15	9,6	0,91	n.s.
Talla (cm) 1 año	19	73,9	1,7	87	73,2	2,2	15	74,9	1,25	**
IMC 1 año	19	17,2	1,6	87	17,3	1,3	15	17,1	1,37	n.s.
Incremento Peso RN-1a	19	6,3	0,82	87	6,0	1,7	15	6,4	0,75	n.s.
Incremento Talla RN-1a	19	24,1	1,75	87	21,7	11,3	15	24,5	1,41	n.s.
Incremento IMC RN-1a	19	4,7	1,34	87	4,4	3,0	15	4,7	1,51	n.s.
Peso (kg) 3 años	19	14,6	1,63	87	14,3	1,9	15	14,7	1,15	n.s.
Talla (cm) 3 años	19	96,1	2,81	87	94,6	3,2	15	96,7	2,65	**
IMC 3 años	19	15,8	1,25	87	15,9	1,4	15	15,7	0,65	n.s.
Peso (kg) 8 años	19	30,0	4,55	87	27,3	4,8	15	28,5	4,05	n.s.
Talla (cm) 8 años	19	130,2	3,84	87	126,9	4,4	15	128,9	4,28	**
IMC 8 años	19	17,6	2,12	87	16,9	2,3	15	17,1	2,01	n.s.
Incremento Peso 3-8 a	19	15,3	3,23	87	13,0	3,6	15	13,8	3,41	*
Incremento Talla 3-8 a	19	34,1	2	87	32,3	2,2	15	32,2	2,25	**
Incremento IMC 3-8 a	19	1,8	1,46	87	1,0	1,6	15	1,4	1,69	n.s.
IMC menarquía	19	19,9	2,32	87	19,8	3,0	15	21,0	3,26	n.s.
Incremento Talla B2 a TA	19	25,3	2,23	87	22,1	3,6	15	13,4	3,69	**

O1/d2-006

ESTUDIO DEL CRECIMIENTO EN LA INFANCIA (PESO, TALLA, IMC) Y SU RELACIÓN CON EL INICIO DE LA PUBERTAD EN NIÑOS Y NIÑAS NORMALES SEGUIDOS DESDE EL NACIMIENTO HASTA EDAD ADULTA.

J.I. Labarta Aizpún, A. de Ariba Muñoz, S. Congost Marín, J.I. Perales Martínez, P. Sanz de Miguel, O. Gómez Cámara, L. Baguer Mor, E. Mayayo Dehesa, A. Ferrández-Longás

Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Fundación Andrea Prader, Zaragoza

Introducción

Existen estudios que demuestran una asociación entre los parámetros de composición corporal (peso e IMC) en la infancia y el *timing* de la pubertad. El objetivo del presente trabajo es evaluar si los cambios en la composición corporal en la prepubertad se relacionan con la edad de inicio de la pubertad.

Pacientes y Métodos

Estudio longitudinal de una muestra de 121 niñas y 120 niños desde el nacimiento hasta edad adulta en los que se han estudiado los siguientes parámetros: peso, talla, IMC, edad de inicio de la pubertad e incremento de talla durante la pubertad. Los pacientes fueron divididos en tres grupos en función de la edad de inicio de la pubertad: A (adelantados): < -1 SDS; B (medios): entre -1 y $+1$ SDS; y C (retrasados): $> +1$ SDS y los resultados fueron analizados por sexos. Métodos: comparación de medias entre ambos grupos mediante aplicación SPSS versión 15 para Windows ($p < 0,05$).

Resultados

Los resultados se presentan en la Tabla 1 (niños) y Tabla 2 (niñas).

Conclusiones

Los niños y las niñas no presentan diferencias en su composición corporal en los primeros 3 años de vida en función de su *timing* puberal. Tanto los niños como las niñas con pubertad de inicio adelantado presentan una mayor ganancia de peso, talla e IMC de los 3 a los 8 años de edad siendo estos cambios más manifiestos en las mujeres. El *timing* puberal puede estar condicionado por los cambios en la composición corporal durante el periodo ventana de 3 a 8 años de edad.

Miscelánea

O1/d2-007

ESTUDIO GENÉTICO EN PACIENTES CON HIPERINSULINISMO CONGÉNITO SENSIBLE AL DIAZÓXIDO

O. Rubio Cabezas, S.E. Flanagan, S. Ellard, J. Argente

Servicio de Endocrinología, Dto. Pediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Introducción

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia grave durante el primer año de edad. Se conocen al menos 6 subtipos genéticos distintos, producidos por mutaciones en otros tantos genes implicados en la regulación de la secreción de insulina. Los casos más graves y de presentación más temprana suelen requerir la realización de una pancreatectomía (parcial o subtotal), mientras que los pacientes diagnosticados después del periodo neonatal frecuentemente responden favorablemente al tratamiento con diazóxido.

Objetivo

Caracterizar genéticamente un grupo de 8 pacientes con hiperinsulinismo congénito sensible a diazóxido.

Métodos

Los genes *ABCC8*, *KCNJ11*, *GCK*, *HADH*, *GLUD1* y *HNF4A* fueron analizados mediante amplificación y secuenciación directa a partir de ADN genómico extraído de sangre venosa.

Resultados

Sólo dos de los pacientes presentaron una mutación en alguno de los genes estudiados. Caso 1: Varón con hiperinsulinismo e hiperamoniemia diagnosticado a los 12 meses edad. El estudio genético mostró una mutación heterocigota *de novo*, c.965G>A (Arg322His), en *GLUD1*. Esta mutación ha sido previamente descrita en otros pacientes con hiperinsulinismo-hiperamoniemia, lo cual confirma el diagnóstico. Caso 2: Varón con hiperinsulinismo diagnosticado en el primer día de vida. En este caso, se identificó una mutación c.1497dupC (Asn500Glnfs*122) en heterocigosis en el gen *ABCC8*. La mutación había sido heredada del padre asintomático, lo que sugiere un posible hiperinsulinismo focal asociado a una pérdida de la heterocigosidad en el páncreas. Esta posibilidad no ha podido ser comprobada al no existir tejido pancreático disponible para realizar el análisis.

Conclusiones

1) La mayoría de los casos de hiperinsulinismo sensible a diazóxido no tienen correlato genético conocido. 2) Aunque las formas focales de hiperinsulinismo suelen requerir la extirpación quirúrgica precoz de parte del páncreas, algunos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con diazóxido, evitando así los riesgos asociados a la cirugía.

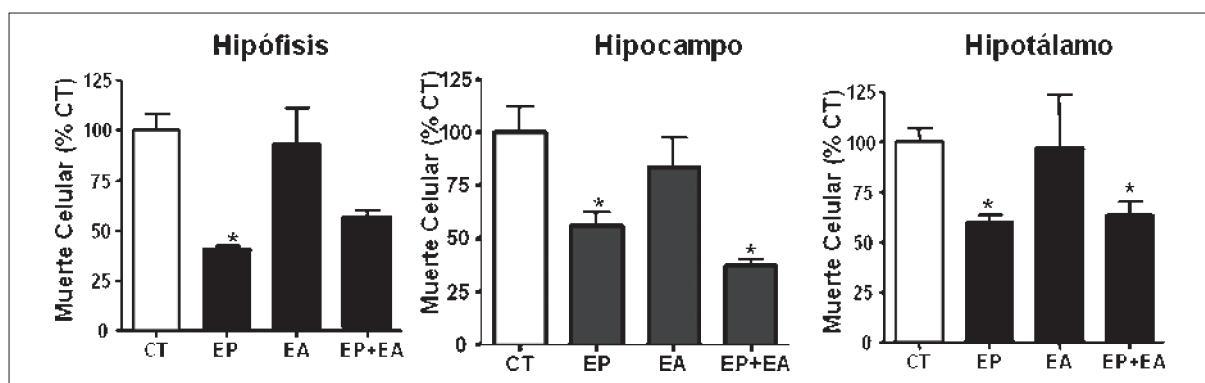


Figura 1. ELISA de muerte celular medida a los seis meses de edad. ANOVA*P<0,05.

O1/d2-008

EL ESTRÉS PRENATAL INDUCE CAMBIOS EN EL RECAMBIO CELULAR BASAL EN EL EJE HIPOCAMPO-HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO EN LA RATA ADULTA

E. Baquedano Caballero ⁽¹⁾, C. García Cáceres ⁽¹⁾, I.M. Calmarza Font ⁽²⁾, N. Lagunas García ⁽²⁾, L.M. García Segura ⁽²⁾, I. Azcoitia Elias ⁽³⁾, Y. Diz Chaves ⁽²⁾, J.A. Chowen King ⁽¹⁾, J. Argente Oliver ⁽¹⁾, L.M. Frago Fernández ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Endocrinología, Dto. Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. CIBERobn, Madrid. ⁽²⁾ Instituto Cajal, CSIC, Madrid. ⁽³⁾ Dto. Biología Celular, Facultad de Biología, UCM Madrid.

Introducción

El estrés crónico gestacional induce alteraciones duraderas en el eje hipocampo-hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHPA). Los glucocorticoides tienen un fuerte impacto en la programación prenatal. El efecto del aumento de glucocorticoides maternos podría quedar establecido en el eje hipocampo-hipotálamo-hipofisario.

Objetivo

Investigar si el estrés crónico afecta al recambio celular en el eje hipocampo-hipotálamo-hipófisis y los mecanismos intracelulares implicados.

Metodología

Se utilizaron ratas Wistar macho distribuidas en 4 grupos experimentales: 1) grupo control (C); 2) ratas cuyas madres fueron sometidas a estrés por restricción de movimiento 45 minutos 3 veces/día durante siete días antes del nacimiento (EP); 3) ratas adultas sometidas a estrés por restricción de movimiento 45 minutos 3 veces/día durante 10 días a los tres meses de edad (EA); 4) grupo de estrés pre y adulto (EP/EA). Los animales se sacrificaron a los 6 meses de edad, estudiándose la hipófisis, hipotálamo e hipocampo. Se determinó la expresión de proteínas (*western blotting*), niveles de ARNm por PCR-TR y niveles de muerte celular por ELISA. La proliferación celular se estudió mediante marcaje inmunohistoquímico de BrdU.

Resultados

En los tres tejidos se observó inhibición de muerte celular (Figura 1) y de células proliferando marcadas con BrdU en ratas estresadas prenatalmente, así como un aumento de los niveles del ARNm de IGF-I, de la fosforilación de CREB, y de los niveles de calpastatina. Además, se observó un aumento de los niveles de la proteína anti-apoptótica Bcl-2 y una disminución del factor pro-apoptótico p53. En las ratas estresadas a los 3 meses de edad (EA) no se observaron estos cambios y en las ratas adultas estresadas, también sometidas a estrés prenatalmente (EP/EA), se mantiene el efecto del estrés prenatal.

Conclusión

El estrés prenatal produce una disminución de la tasa de recambio celular en el eje hipocampo-hipotálamo-hipófisis con una disminución de la proliferación y de la muerte celular en el estado adulto que podría estar mediado por un efecto autocrino-paracrino del IGF-I.

Tiroides

O2/d2-009

MUTACIONES EN EL GEN DEL RECEPTOR DE TSH EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO.

P. Ambrugger ⁽¹⁾, E. Kaptein ⁽¹⁾, E. van den Akker ⁽²⁾, H. Bony-Trifunovic ⁽³⁾, I. Riaño ⁽⁴⁾, M. Oyarzabal ⁽⁵⁾, P. Crock ⁽⁶⁾, S. Drop ⁽²⁾, M. Polak ⁽⁷⁾, T. Visser ⁽¹⁾, J. Moreno ⁽⁸⁾

⁽¹⁾ Dto. of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Holanda. ⁽²⁾ Dept. Pediatric Endocrinology, Sophia Children Hospital, Rotterdam, Holanda. ⁽³⁾ Dept. Pediatric Endocrinology and Diabetes, Hospital Nord, Amiens, Francia. ⁽⁴⁾ Servicio Pediatría, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea, Asturias. ⁽⁵⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Virgen del Camino, Pamplona. ⁽⁶⁾ Dept. Pediatric Endocrinology and Diabetes, John Hunter Children Hospital, Newcastle, Australia. ⁽⁷⁾ Dept. Pediatric Endocrinology, Enfants Malades Hospital, Paris,

Francia. ⁽⁸⁾ Laboratorio de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ y CIBERER, ISCIII, Madrid.

Introducción

El receptor de TSH (TSHR) media el efecto de la TSH en el desarrollo, crecimiento y síntesis hormonal tiroidea. La transducción de la señal está mediada por dos vías diferentes: la cascada Gs-cAMP, involucrada en el crecimiento y diferenciación del tiroides, y la cascada Gq-IP(inositol-fosfato)-Ca⁺⁺, implicada en la generación de H₂O₂. Mutaciones bialélicas con pérdida de función en el gen *TSHR* conducen a hipotiroidismo congénito (gran hipoplasia tiroidea o resistencia a la TSH) y mutaciones monoalélicas causan hipotiroidismo subclínico.

Objetivo

Establecer la prevalencia de mutaciones del gen *TSHR* en una cohorte pediátrica con elevación aislada de TSH e investigar la correlación genotipo-fenotipo.

Pacientes y Métodos

En 72 pacientes con hipertirotrópinemia permanente se estudian los 10 exones codificantes del gen *TSHR*, mediante PCR y secuenciación directa.

Resultados

En 7 pacientes se identificaron 6 mutaciones heterocigotas. Sólo uno fue diagnosticado en el programa de despistaje neonatal, 5 no fueron detectados y a uno no se le realizó. Entre los pacientes no detectados en el período neonatal, la edad al diagnóstico varió entre 4 meses y 13 años. La TSH osciló entre 8,4 a 19 mU/L (vn: ≤5). Se encontró hipoplasia tiroidea mediante gammagrafía y/o ecografía en 2 pacientes, en 4 el tamaño fue normal. Hay que destacar 2 pacientes que presentaron descarga con perclorato positiva, del 30 y 12%, indicando un defecto parcial de yodación (DOYP). Todas las mutaciones identificadas se localizan en el exón 10. Cuatro mutaciones son nuevas (L436P, R519H, N714K, V721F) y dos (R540H y T655X) son ya descritas. Los pacientes con las mutaciones T655X (localizada en la 3ª asa extracelular) y N744K (localizada en el extremo carboxi-terminal) tienen un fenotipo de dishormonogénesis tiroidea (DOYP).

Conclusiones

Un número significativo de hipotiroidismos subclínicos son debidos a mutaciones heterocigotas en el gen *TSHR*. Se necesitan estudios funcionales para determinar el impacto de las mutaciones nuevas sobre la actividad del receptor, tanto en la generación de cAMP como de IP, especialmente en pacientes con DOYP. La localización de la mutación puede ocasionar una alteración preferente de la vía Gq-IP-Ca⁺⁺, conduciendo a una generación deficiente de H₂O₂ por parte de DUOX2.

O2/d2-010

ALTO PORCENTAJE DE MUTACIONES EN EL GEN *THRB* EN UNA COHORTE PEDIÁTRICA ESPAÑOLA CON RESISTENCIA A HORMONA TIROIDEA.

P. Ambrugger ⁽¹⁾, P.S. Ventura ^(1,2), M.J. López ⁽³⁾, A. Lechuga ⁽⁴⁾, M.V. Borrás ⁽⁵⁾, J.A. López-Medina ⁽⁶⁾, J.L. Lechuga ⁽⁴⁾, E. Mayayo ⁽⁷⁾, J.C. Moreno ⁽⁸⁾

⁽¹⁾ Dto. Medicina Interna. Erasmus Medical Center, Rotterdam, Holanda. ⁽²⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽³⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valencia. ⁽⁴⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁽⁵⁾ Servicio de Pediatría, Hospital General de Granollers, Barcelona. ⁽⁶⁾ Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario de Jaén. ⁽⁷⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza. ⁽⁸⁾ Laboratorio de Tiroides, INGEMM-Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ y CIBERER, ISCIII, Madrid.

Los efectos de la hormona tiroidea (T3) son mediados por sus receptores nucleares α y β , codificados por los genes *THRA* y *THRB*. La resistencia clásica a T3 (R-T3) se debe a defectos del receptor intranuclear β (*THRB*). Su expresión clínica es variable, con formas hipofisarias y generalizadas. Aunque las mutaciones en *THRB* constituyen el hallazgo molecular típico, existen casos sin defectos en este gen, cuya base genética es desconocida.

Objetivo

Investigar la etiología molecular de una cohorte española de 10 pacientes con diagnóstico clínico de R-T3.

Pacientes y Métodos

Se analizaron los datos clínicos y bioquímicos de pacientes y familiares de 1ª grado. Se amplificó y secuenció el cDNA específico de la isoforma activa de *THRB* (exones 7, 8, 9 y 10) y su variante hipofisaria (β_2).

Resultados

La edad media al diagnóstico fue de 5,5 años (0,1-14). Solo un caso fue detectado en el cribaje neonatal. Motivos de consulta: síndrome de hiperactividad con déficit de atención (5/10), retraso pondero-estatural con clínica digestiva (4/10), sospecha de patología tiroidea (2/10) y retraso mental (1/10). Presentaban bocio 3/10, prematuridad uno, CIR uno y trisomía 21 otro. Dos pacientes tienen resistencia hipofisaria (hipertiroidismo sintomático) y 8 generalizada. La TSH fue normal en un paciente y en el resto elevada (5-25 mU/L), LT4 elevada en todos (2-4,1 ng/dl), y la LT3 normal en dos y elevada en los demás (2,4-14 ng/dl).

Se identificaron 4 mutaciones missense en *THRB* en 6 pacientes: tres nuevas (R338W, R438H, P453R) y una patogénica ya descrita (R243W) que está presente en 2 pacientes. La prolina P453 se ha

descrito mutada previamente hacia a otro aminoácido, sugiriendo que P453R es una mutación funcional. Todos nuestros casos de R-T3 con mutación en *THRB* muestran herencia dominante. Existe gran variabilidad fenotípica intrafamiliar y la expresión clínica y bioquímica parece disminuir con la edad.

Conclusiones

Se identificaron mutaciones en *THRB* en un alto porcentaje de pacientes. Una misma mutación puede expresarse como resistencia hipofisaria o generalizada. La variabilidad fenotípica intrafamiliar y la existencia de pacientes sin alteraciones en *THRB* sugieren heterogeneidad genética, probablemente relacionada con defectos en coactivadores o correpresores nucleares de los receptores de T3.

O2/d2-011

MUTACIONES EN GENES DE LA ORGANIFICACIÓN TIROIDEA DEL YODO SUGIEREN COOPERACIÓN FUNCIONAL ENTRE TPO, DUOX2 Y DUOX2A2.

P.S. Ventura ⁽¹⁾, P. Ambrugger ⁽¹⁾, M. Clemente ⁽²⁾, M. Albisu ⁽²⁾, P. Cavarere ⁽³⁾, A. Mestre ⁽⁴⁾, I. Roca ⁽⁴⁾, L. Audí ⁽²⁾, A. Carrascosa ⁽²⁾, M. Polak ⁽³⁾, T. Visser ⁽¹⁾, J.C. Moreno ^(1,5)

⁽¹⁾ Dto. de Medicina Interna, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Holanda. ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽³⁾ Dept. Pediatric Endocrinology, Enfants Malades Hospital, Paris, France. ⁽⁴⁾ Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽⁵⁾ Laboratorio de Tiroides, Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario la Paz, IdiPAZ y CIBERER, ISCIII, Madrid.

Los defectos de organificación del yodo (DOY) son hipotiroidismos hereditarios debidos a la alteración de los genes responsables de la yodación de la tiroglobulina. Los DOY totales (DOYT), con descarga de yodo >90% tras perclorato, se deben a mutaciones bialélicas en el gen de la tiroperoxidasa (TPO), o de la Oxidasa Dual 2 (DUOX2). Sin embargo, existen pacientes con hipotiroidismo intenso y DOYT en los que sólo se logran identificar mutaciones en uno sólo de los alelos de estos 2 genes candidatos. Recientemente se postula la existencia del "tiroxisoma", un complejo de todas las proteínas participantes en la yodación tiroidea que actuaría como una unidad funcional.

Objetivo

Investigar la base molecular de 6 pacientes con hipotiroidismo congénito con DOYT y una paciente con bocio con DOY parcial (DOYP).

Pacientes y Métodos

Amplificación por PCR y secuenciación directa

del cDNA completo de los genes *TPO*, *DUOX2* y *DUOX2A2* (factor de maduración de *DUOX2*), con estudio funcional *in vitro* de las mutaciones en los 2 últimos genes.

Resultados

En TPO se identificaron un total de 7 mutaciones en 7 pacientes afectados, 6 en heterocigosis y 1 en homocigosis. Cuatro son inéditas: dos mutaciones con cambio de sentido (R665W, C696S), una duplicación de 4 pares de bases (1184-1187dupGCCG) y un error de *splicing* (IVS16-1). Tres ya descritas: una delección de nucleótido (808fsX831), una inserción de un nucleótido en homocigosis (756fsX757), y una mutación sin sentido (N425S, en la paciente con bocio). Cuatro pacientes tienen defectos bialélicos de TPO que explican el fenotipo. El resto portan únicamente mutaciones monoalélicas de TPO junto a defectos monoalélicos patogénicos en *DUOX2* (K530X, con stop codón prematuro) y *DUOX2A2* (G294E, que disminuye la capacidad de generación de H₂O₂ al 50%).

Discusión

La mayoría de pacientes con DOYT presentan defectos bialélicos de TPO. En otros, el fenotipo requiere la búsqueda de defectos adicionales, ya sea en regiones promotoras o reguladoras de TPO o en otros genes implicados en yodación. La identificación de defectos patogénicos adicionales en *DUOX2*-*DUOX2A2* sugiere la posibilidad de que algunos hipotiroidismos por DOYT sigan una herencia digénica no-mendeliana y contribuyan a la expresión clínica del hipotiroidismo.

Diabetes

O2/d2-012

ACTIVACIÓN DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LEPTINA E INSULINA EN LOS RATONES *KNOC-KOUT* DE *IRS2* NO DIABÉTICOS

Barrios Sabador, V. Barrios Sabador ^(1,2), E. Burgos Ramos ^(1,2), A. González Rodríguez ⁽³⁾, S. Canelles Ortiz ^(1,2), A. Martínez Valverde ⁽³⁾, J. Argente Oliver ^(1,2)

⁽¹⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Servicio de Endocrinología, Madrid. ⁽²⁾ CIBER de Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CIBERObn). ⁽³⁾ Instituto de Biomedicina Alberto Sols (CSIC/UAM), Madrid.

Introducción

La obesidad y la resistencia insulínica en la infancia, así como la diabetes tipo 2 en el adulto parecen estar relacionadas con la resistencia a la acción de la leptina e insulina. El uso de modelos experimentales y especialmente de animales *knockout* de *IRS2* permite explorar las dianas de señalización para ambas hormonas y su relación con alteraciones de la homeostasis glucídica y la aparición de diabetes.

Objetivos

Estudiar en ratones *knockout* IRS2 las vías de señalización hipotalámicas de leptina e insulina y su relación con la aparición de la diabetes.

Materiales y Métodos

Se estudiaron 24 ratones de entre 10-12 semanas distribuidos en 3 grupos: controles (C), ratones IRS2 *knockout* diabéticos (D) (glucemia >600 mg/dl) y ratones IRS2 *knockout* no diabéticos (ND) (glucemia <200 mg/dl). Los ratones D se sacrificaron 24 horas después del incremento de la glucemia. Se homogeneizó la mitad del hipotálamo para analizar por *Western blot* la activación de JAK2, STAT3 y Akt, los niveles del receptor B de leptina (ObRb), SOCS3, IRS1 y FOXO1 y la asociación de la subunidad reguladora de la PI3K con IRS1 mediante inmunoprecipitación. La otra mitad se empleó para determinar los niveles hipotalámicos de ARN mensajero de neuropéptido Y y proopiomelanocortina por PCR en tiempo real. Finalmente, se analizaron las concentraciones séricas de leptina e insulina por ELISA.

Resultados

Las concentraciones de leptina e insulina están incrementadas en los ND, con respecto a los C y D ($p < 0,01$), así como la activación de JAK2 y STAT3 ($p < 0,05$), sin cambios en el ObRb. Los niveles de IRS1 están aumentados en los ND ($p < 0,05$), así como la activación de la PI3K ($p < 0,05$) y Akt ($p < 0,05$) con respecto a C y D. Existe un incremento de Foxo 1 que se correlaciona con un aumento del ARN mensajero del neuropéptido Y ($p < 0,05$) y una disminución del de proopiomelanocortina ($p < 0,05$) en D.

Conclusión

La activación de ambas vías y el patrón diferencial de los neuropéptidos hipotalámicos observados en no diabéticos sugieren que la manipulación farmacológica de estas dianas podría ser de interés para el tratamiento de la resistencia insulínica y la diabetes tipo 2.

O2/d2-013

COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: ESTUDIO COMPARATIVO CON UN GRUPO CONTROL.

M.V. Velasco Manrique ⁽¹⁾, G. Bueno Lozano ⁽²⁾, M. Rodríguez Rigual ⁽¹⁾, J.M. Garagorri Otero ⁽²⁾, P. Velasco Martínez ⁽³⁾, L. Moreno Aznar ⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ⁽³⁾ Grupo GENUD, Universidad de Zaragoza, Zaragoza.

Introducción

La insulina, por su efecto antilipolítico, podría predisponer a un acúmulo excesivo de grasa en los pacientes diabéticos, siendo especialmente vulnerable la etapa de la adolescencia. De hecho, hay estudios que demuestran una tendencia al sobrepeso en los adolescentes diabéticos.

Objetivos

Analizar la composición corporal de un grupo de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 y buscar diferencias con un grupo control.

Material y Métodos

Se presenta una muestra de 50 pacientes afectados de diabetes tipo 1 (27 varones y 23 mujeres) con una edad media de $12,67 \pm 3,43$ años (5,02-18,22), el 60% de ellos púberes, y un tiempo de evolución de la enfermedad de $5,18 \pm 3,58$ años; y un grupo control de 50 sujetos sanos con la misma distribución por sexo y edad. Variables estudiadas: peso, talla, IMC, pliegues tricípital y subescapular (expresados en SDS) y %GC (porcentaje de grasa corporal) total y de la región abdominal obtenidos mediante antropometría (ecuación de predicción de Slaughter) y absorciometría dual de rayos X (DEXA). El estudio estadístico se ha realizado con el programa SPSS 15.0.

Resultados

Los pacientes diabéticos han experimentado un incremento significativo del IMC desde el diagnóstico de la enfermedad, más llamativo en el grupo de las mujeres ($-0,71 \pm 0,95$ vs $-0,09 \pm 0,93$; $p = 0,005$). Pliegue tricípital medio actual, %GC total y %GC abdominal han resultado significativamente mayores en mujeres que en varones ($0,84 \pm 1,20$ vs $0,13 \pm 0,72$; $29,12 \pm 5,68$ vs $21,64 \pm 5,47$; $24,82 \pm 7,52$ vs $18,10 \pm 6,17$; $p < 0,05$), diferencia que sólo se ha obtenido en el grupo de mayores de 12 años al desglosar por grupos de edad. En el estudio comparativo con el grupo control no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas: peso ($-0,30 \pm 0,73$ vs $0,04 \pm 1,02$), talla ($-0,16 \pm 0,92$ vs $0,22 \pm 1,02$), IMC ($-0,23 \pm 0,77$ vs $-0,08 \pm 0,96$), pliegue tricípital ($0,45 \pm 1,02$ vs $0,42 \pm 1,19$), %GC total ($25,15 \pm 6,54$ vs $25,08 \pm 6,67$) y %GC abdominal ($21,18 \pm 7,54$ vs $22,27 \pm 7,77$); $p > 0,05$ en todos los casos.

Conclusiones

1. La ganancia ponderal que han experimentado las mujeres diabéticas está relacionada con un acúmulo de masa grasa. 2. Nuestra muestra de pacientes diabéticos presenta una composición corporal que no difiere de la de la población sana del mismo rango de edad.

O2/d2-014

¿ES EL PULMÓN UN ÓRGANO DIANA EN LA DIABETES TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA?

M. Martín Frías ⁽¹⁾, A. Lamas Ferreiro ⁽²⁾, E. Lara Orejas ⁽¹⁾, P. Ros Pérez ⁽¹⁾, M. Alonso Blanco ⁽¹⁾, R. Barrio Castellanos ⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ⁽¹⁾ Unidad de Diabetes Pediátrica. ⁽²⁾ Unidad de Neumología Pediátrica.

Introducción

Existen pocos estudios sobre función pulmonar (FP) en población pediátrica DM1 y los resultados de éstos son contradictorios.

Objetivos

Valorar la FP en niños y adolescentes con DM1.

Pacientes y Métodos

Estudio transversal en 100 pacientes DM1 (edad 13,35(11-15,35) años; 53% mujeres) sin antecedentes de patología pulmonar, alérgica, cardíaca, neuromuscular, del tejido conectivo, obesidad ni tabaquismo. Población control de 77 sujetos (edad 12,4 (10,6-14,3) años; 59,7% mujeres). Evaluamos la FP mediante: espirometría [capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado primer segundo (FEV1), relación FEV1/FVC], pletismografía [capacidad pulmonar total (TLC), volumen residual (RV), ratio RV/TLC, resistencia aérea (R0,5)], capacidad difusión pulmonar [difusión pulmonar de monóxido carbono (DLCO), volumen alveolar (VA), ratio DLCO/VA] e inflamación [óxido nítrico exhalado (NOe)]. Valores expresados en desviaciones estándar (SD-score), corregidos para sexo, talla y estadio puberal según Rosenthal, 1993 (patológico menor -1,64); NOe en valor absoluto. Analizamos también: duración de diabetes, control metabólico [HbA1c media año previo (vn5,3±0,31%)], dosis insulina (U/kg/día), presencia de complicaciones microvasculares, función hepática y metabolismo lipídico. Estudio estadístico realizado mediante pruebas χ^2 , Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y correlación Rho Spearman, con nivel de significación $p < 0,05$. Programa informático SPSS, versión 15.0.

Resultados

No evidenciamos diferencias en edad, sexo ni IMC entre ambas poblaciones. Duración de DM1: 6,17(2,75-8,98) años; HbA1c media 7,08(6,7-7,5)%. El 23% de pacientes DM1 y el 17% de controles eran impúberes. Ningún paciente presentaba complicaciones microvasculares. El 9% de pacientes DM1 tenían espirometría alterada, todos con descenso de FVC. El SD-score de R0.5 fue significativamente menor en DM1. Observamos una tendencia a valores inferiores de SD-score de FVC, FEV1, TLC, DLCO y VA en DM1; tendencia a valores absolutos superiores de NOe, todos ellos sin significación estadística. Entre la población DM1, no detectamos diferencias en FP en relación con la duración de

la enfermedad ni el grado de control metabólico. Encontramos una correlación negativa entre niveles de microalbuminuria y DLCO, R0.5 y FEV₁/FVC.

Conclusiones

Nuestro estudio sugiere que el pulmón es un órgano diana de la DM1, incluso en etapas tempranas de la enfermedad. Es necesario un seguimiento de la FP en DM1 para establecer el grado de afectación, su evolución y significación clínica.

O2/d2-015

PESO AL NACIMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MONOGENICA POR MUTACIÓN EN HETEROZIGOSIS DE GLUCOKINASA

I. Rica Etxebarria, J. de Las Heras, R. Martínez, G. Pérez de Nanclares, L. Castaño, Grupo Español de Diabetes MODY

Endocrinología Pediátrica, Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes, CIBERDEM, Hospital de Cruces. Bizkaia.

La insulina es un factor determinante del crecimiento fetal. El enzima "glucokinasa" (GCK) de la célula- β juega un papel esencial como regulador de la secreción insulínica en relación a la glucemia. Los pacientes afectados de diabetes monogénica por mutación en heterozigosis de GCK (MODY2) precisan de unos niveles discretamente elevados de glucemia para secretar insulina. Por ello, un ambiente intrauterino de normoglucemia en fetos afectados teóricamente conllevaría cierta disminución del peso al nacimiento (PN). Si la mutación se hereda de la madre y existe cierta hiperglucemia intrauterina, éste hecho quedaría contrarrestado y el PN sería normal.

Objetivos:

- Comparar el PN de pacientes MODY2 con el de sus hermanos sanos.
- Conocer si el PN de pacientes MODY2 varía en función de la herencia materna ó paterna de la enfermedad.

Pacientes y Métodos

Hemos calculado las SDS (para edad gestacional y sexo) del PN de 91 pacientes afectados de MODY2, según los datos de referencia del estudio español transversal de crecimiento (2009). Los pacientes forman parte del trabajo colaborativo multicéntrico español de diabetes MODY2. Hemos comparado el PN de los afectados con sus hermanos sanos, así como los dos subgrupos de enfermos en función de la procedencia materna ó paterna de la mutación.

Resultados

El PN de pacientes con MODY2, está discretamen-

te disminuido situándose en torno al percentil 25 para la población normal. Los pacientes tienen un peso inferior a sus hermanos sanos. El PN no varía en función de la procedencia materna ó paterna de la mutación (3.126 ± 666 vs 2.915 ± 516).

	Madres portadoras		Padres portadores	
	Hermanos sanos	Pacientes	Hermanos sanos	Pacientes
n	22	45	12	46
EG	38,7 $\pm$ 2,7	39,3 $\pm$ 2,3	39,8 $\pm$ 1,7	39,3 $\pm$ 2,5
PN gr.	3760 $\pm$ 1103 *	3126 $\pm$ 666 *	3408 $\pm$ 366 *	2915 $\pm$ 516 *
PN-SDS	1,37 $\pm$ 2,07 *	-0,35 $\pm$ 1,23 *	0,2 $\pm$ 0,77 *	-0,77 $\pm$ 1,17 *

Datos media $\pm$ DE. (*) Significación estadística ($p < 0,05$); Test U de Mann-Whitney.

Conclusiones

El peso al nacimiento está disminuido en pacientes con MODY2. No existen diferencias en función de la procedencia de la mutación, hecho que refleja un control glucémico adecuado en las gestantes embarazadas con MODY2.

Metabolismo y nutrición

O2/d2-016

LA HIPERLEPTINEMIA DURANTE LA LACTANCIA DISMINUYE LA EXPRESIÓN DE IGF-I Y DEL FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF) EN EL HIPOTÁLAMO.

M. Granado García, F. Díaz, E. Fuente Martín, C. García-Cáceres, J. Argente, J.A. Chowen.

Endocrinología, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción

El período perinatal es una etapa crítica en la que la alimentación tanto de la madre como de las crías puede tener consecuencias a largo plazo en los sistemas neuroendocrinos ocasionando alteraciones metabólicas; entre ellas: sobrepeso u obesidad. La glía hipotálmica es un importante regulador del metabolismo glucídico en el cerebro. Además, estudios recientes indican una función relevante de estas células en diferentes modelos de obesidad que cursan con hiperleptinemia, ya que se ha encontrado un aumento de la proteína ácida fibrilar de glía (GFAP) y un aumento de la expresión del receptor de la leptina en los astrocitos hipotálamicos.

Objetivo

Analizar el efecto de un tratamiento crónico con leptina sobre el metabolismo y la composición corporal de ratas Wistar lactantes y sus posibles efectos sobre la glía hipotálmica.

Material y Métodos

El tratamiento consistió en una inyección diaria de

leptina ($3\mu\text{g/g s.c}$) o vehículo (10 ml/kg s.c) durante los días dos y nueve de vida. En el día diez todos los animales fueron sacrificados extrayéndose el suero y el cerebro para su posterior análisis.

Resultados

En el momento del sacrificio el peso corporal de los animales tratados con leptina era menor que el de los animales controles ($p < 0,001$). Además, estos animales presentaron un aumento en los niveles séricos de leptina ($p < 0,05$) y niveles significativamente superiores de glucemia que los animales controles ($p < 0,05$), sin modificación en las concentraciones séricas de insulina. Así mismo, el peso del tejido adiposo subcutáneo y del cerebro de los animales inyectados con leptina era menor que el de los animales inyectados con vehículo ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente). En el hipotálamo, el tratamiento con leptina incrementó los niveles de GFAP ($p < 0,05$), vimentina ($p < 0,001$) y del receptor de la leptina ($p < 0,05$), y disminuyó la expresión de dos factores importantes en el desarrollo cerebral: IGF-I y BDNF.

Conclusión

Un aumento en los niveles de leptina durante la lactancia induce alteraciones en los sistemas periféricos y centrales que podrían afectar al desarrollo hipotalámico y a la respuesta a las distintas señales metabólicas en la edad adulta.

O3/d3-017

LA EXPOSICIÓN CRÓNICA A GHRELINA ACILADA O DESACILADA TIENE EFECTOS DIFERENCIALES SOBRE EL PESO CORPORAL Y REMODELACIÓN SINÁPTICA DEL HIPOTÁLAMO.

C. García Cáceres ^(1,2,3), E. Fuente-Martín ^(1,2,3), M. Granado ^(1,2,3), L.M. Frago ^(1,2,3), J. Argente ^(1,2,3), J.A. Chowen ^(1,3)

⁽¹⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Servicio de Endocrinología. ⁽²⁾ Universidad Autónoma de Madrid. Dto. de Pediatría. ⁽³⁾ CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto Salud Carlos III, Madrid.

Introducción

La ghrelina modula la homeostasis energética, en parte, debido a su capacidad de inducir cambios sinápticos en las neuronas hipotálamicas implicadas en el control metabólico. En este proceso participan los astrocitos hipotálamicos. Recientes estudios ponen de manifiesto que el porcentaje de acilación de la ghrelina es determinante en sus efectos metabólicos.

Objetivo

Analizar el efecto del aumento crónico de la ghrelina acilada y desacilada sobre los niveles séricos de

leptina, insulina, el peso y las proteínas hipotalámicas implicadas en la conectividad sináptica.

Material y Métodos

Se emplearon ratas macho adultas a las que se les implantó icv minibombas osmóticas que infundieron 5 µg/día de ghrelina acilada (Ga), ghrelina desacilada (Gd) o vehículo (C) durante 14 días.

	Control	Grelina Acilada	Grelina desacilada	ANOVA
GFAP	100±10,6	73,4±6,7*	79,9±20,2	p<0,05
Actina	100±2,6	63,8±5,7*	83,7±8,4	p<0,0001
Vimentina	100±9,3	93,5±14,2	233,6±52,9 [#]	p<0,003
Sinapsina I	100±2,0	93,2±5,4	15,5±8,8 [#]	p<0,0001
SNAP-25	100±7,8	188,5±30,9*	68,7±10,1 [#]	p<0,002
Sintaxina	100±3,8	110,6±7,4	84,9±4,3	p>0,05
Sinaptotagmina	100 ±7,9	70,0±9,3*	39,9±6,2*	p<0,0001
PSD-95	100 ±10,3	239,5±33,1*	102,7±10,9 [#]	p<0,0001

Resultados de *Western blotting* de los extractos hipotalámicos * p<0,05 vs control. # p<0.05 vs ghrelina acilada.

Resultados

Ambos tratamientos incrementaron los niveles de ghrelina total y disminuyeron los de insulina (p<0,002; p<0,008, respectivamente), no viéndose alterada la glucemia. La Ga aumentó el peso y los niveles séricos de leptina mientras que la Gd los disminuyó (ganancia de peso: C: 44,8±6,5, Ga: 64±5,1, Gd: 23,2±4,8 g; p<0,001; leptina: C: 5,2±0,5, Ga: 11,4±1,9, Gd: 2,7±0,8 ng /ml; p<0.001). Además, la ghrelina modificó las proteínas estructurales gliales y sinápticas de forma diferente en función de su acilación o desacilación (ver Tabla).

Conclusión

La capacidad de la ghrelina de inducir una ganancia de peso depende de su acilación, dado que la administración de Gd disminuyó el peso. La Ga y Gd tienen efectos diferenciales en la conectividad sináptica hipotalámica, lo que parece estar implicado en los cambios metabólicos encontrados.

O3/d3-018

UNA DIETA RICA EN SACAROSA MODIFICA EL METABOLISMO Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE ANIMALES ADULTOS SOBREALIMENTADOS DURANTE LA LACTANCIA

E. Fuente Martín ^(1,2,3), C. García-Cáceres ^(1,2,3), M. Granado ^(1,2,3), J. Argente ^(1,2,3), J.A. Chowen ^(1,3)

⁽¹⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Servicio de Endocrinología. ⁽²⁾ Universidad Autónoma de Madrid. Dto. de Pediatría. ⁽³⁾ CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto Salud Carlos III, Madrid.

Introducción

Una sobrealimentación temprana, prenatal y/o neonatal, incrementa la propensión a sufrir alteraciones metabólicas en la edad adulta, lo que puede agravarse por la exposición a una dieta alta en grasas. Sin embargo, poco se sabe acerca del efecto de dietas ricas en hidratos de carbono.

Objetivo

Determinar si la disponibilidad de nutrientes durante la lactancia y una dieta rica en sacarosa en la etapa adulta influyen en el desarrollo de alteraciones metabólicas.

Material y Métodos

Se emplearon ratas Wistar macho mantenidas en camadas de 4 ó 12 crías/madre (CM) hasta el destete. Se alimentaron con una dieta normal de rata *ad libitum*. A los 50 días de edad, a la mitad de las ratas se les enriqueció el agua con una solución de sacarosa al 33%. Se realizó un control semanal de peso e ingesta hasta el sacrificio (65 días; n=6-8 crías/grupo), extrayéndose cerebro y suero para su procesamiento.

Resultados

Las ratas con mayor disponibilidad de nutrientes durante la lactancia presentan un peso significativamente incrementado en el momento del destete y del sacrificio, y tienen alterados los niveles séricos de distintas hormonas. Las ratas con dieta rica en sacarosa presentan un menor incremento de peso a pesar de ingerir más Kcal. Los niveles séricos de las hormonas metabólicas se ven afectados por la dieta, observándose un aumento de los niveles circulantes de leptina, aun teniendo menor peso corporal (ver Tabla).

Tabla 1. Datos en función del tamaño camada y dieta (Media±SEM)(*p<0,05 vs 12CM normodieta;#p<0,05 vs 4CM normodieta;+ANOVA p<0,05)

	12CM normodieta	12CM sacarosa	4CM normodieta	4CM sacarosa
Peso destete(gr)	34,2±0,9	30,7±0,4	51,4±3,5*	46,5±1,1*
Peso sacrificio(gr)	264,9±13,4	234,4±4,9	297,3±16,9*	284,6±6,0
Incremento peso(gr/día)	49,3±3,8	44,0±2,8	70,8±5,8*	59,1±5,1
Ingesta comida sólida(gr/día)	18,6±0,8	11,5±0,1*	19,7±1,2	11,1±1,1#
Kcal bebida/día dieta	0	29,1±0,7	0	34,0±2,0
Kcal.total/día dieta	51,8±2,2	62,4±1,1*	57,0±3,5	71,3±0,9*#
Insulina(ng/ml)	1,2±0,3	0,7±0,2	1,5±0,6	1,6±0,6
Leptina(ng/ml)	4,4±1,6+	5,5±0,7	4,8±0,5	10,3±2,4
Ghrelina total(pg/ml)	1523,8±226,0	1580,0±244,3	1324,1±306,5	1549,5±281,2
Adiponectina(ng/ml)	20,9±3,5	42,0±8,9	27,7±6,2	43,9±5,1
IGF-I (ng/ml)	1337,0±96,8+	1072,5±53,9	1617,9±146,6	1425,5±117,4

Conclusiones

El ambiente perinatal condiciona el desarrollo de alteraciones metabólicas en la etapa adulta, viéndose modulado por la exposición a una dieta rica en sacarosa en la etapa adulta.

O3/d3-019

EFFECTO DE LA INGESTA DE GLUCOSA Y DE LA REDUCCIÓN PONDERAL EN LOS NIVELES SÉRICOS DE VISFATINA Y VASPINA EN NIÑOS OBE-SOS

G.A. Martos Moreno ⁽¹⁾, A. Koerner ⁽²⁾, J. Kratzsch ⁽²⁾, V. Barrios ⁽¹⁾, W. Kiess ⁽²⁾, J. Argente ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología, Dto. Pediatría, CI-BERobn, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ⁽²⁾ Hospital de Niños y Adolescentes, Universidad de Leipzig, Alemania.

Introducción

Las adipoquinas visfatina y vaspina, junto con resistina, se proponen como nexos entre obesidad, inflamación y resistencia a insulina. Sus niveles séricos están influidos por el contenido y distribución de la grasa corporal, pero su importancia fisiopatológica en la obesidad infantil permanece insuficientemente caracterizada.

Objetivos

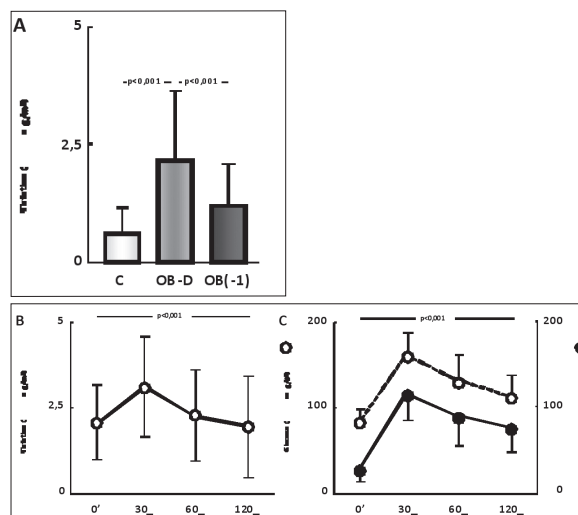
1. Comparar los niveles séricos de visfatina y vaspina entre niños obesos y controles. 2. Analizar su variación en los pacientes obesos tras la ingesta de glucosa y tras reducción ponderal.

Metodología

47 niños obesos (OB, Tanner I, 39 niños y 8 niñas, IMC $4,17 \pm 1,74$ DE) fueron estudiados al diagnóstico (D) y, 30 de ellos, tras la reducción de su IMC en 1 DE (-1); comparándose con 16 controles (C, 8 niños y 8 niñas, IMC $0,56 \pm 1,14$ DE). Tras ayuno nocturno se determinaron los niveles séricos de visfatina y vaspina mediante ELISA (Adipogen®), así como de resistina mediante RIA (Linco®), IL-6 y TNF- α mediante ELISA ultrasensible (R&D®). En los pacientes obesos al diagnóstico se realizaron determinaciones a los 0, 30, 60 y 120 minutos en un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) ($1,75$ g/kg, máximo 75 g).

Resultados

Los niños obesos presentaron niveles significativamente superiores de visfatina ($p < 0,001$) y similares niveles de vaspina que los controles, mientras que la reducción ponderal se asociaba con un descenso exclusivamente de visfatina ($p < 0,001$; Figura A). La ingesta de glucosa determinó un incremento inicial (a los 30 minutos) seguido de un descenso posterior de los niveles de visfatina ($p < 0,001$; Figura B) paralelos a los niveles de glucemia e insulinemia (Figura C), mientras los niveles de vaspina permanecían inalterados. Los niveles de visfatina se correlacionaban positivamente con el IMC ($p < 0,05$) y con los niveles de resistina ($p < 0,001$), pero no con el índice HOMA ni con los niveles de IL-6 o TNF- α .



Conclusión

Los cambios en los niveles séricos de visfatina, pero no de vaspina, tras la reducción ponderal y la ingesta de glucosa en niños obesos y su relación con la adipoquina proinflamatoria resistina, sugieren su eventual influencia como vínculo entre el contenido graso corporal, la inflamación y el metabolismo de los hidratos de carbono.

O3/d3-020

VALORACION DEL PERFIL DE RIESGO A OBESIDAD INFANTIL EN EL GEN FTO, EXPRESIÓN FENOTÍPICA

M. González-Carpio Serrano, P. Méndez, M.V. Serrano, G. Torres, M.T. García de Cáceres, T. Herrera, P. Sánchez-Giralt, R. Hernández, M. Rubio, L.M. Luen-go, M. Núñez, R. Rodríguez-López, Grupo OBEX.O

Hospital Infanta Cristina, Badajoz. ⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, ⁽³⁾ Unidad de Ge-nética, Servicio de Inmunología y Genética.

Introducción

La variabilidad interindividual del gen FTO es esencial en la búsqueda de alelos de susceptibilidad a padecer obesidad. Corroboramos en nuestra serie de obesidad infantil (peso $> 3SD$) la asociación del SNP rs9939609 (T/A), con riesgos de 1,76 y 3,28 para individuos heterocigotos (T/A) y homocigotos (A/A) respectivamente. El análisis de otros SNPs seleccionados en FTO identifica el primer haplotipo de riesgo en población extremeña, la combinación rs1861868G/rs9939609A, que mostró un incremento del riesgo de 3,03 (IC 95%, 1,74 – 5,27) a padecer obesidad infantil en individuos portadores de la combinación en heterocigosis. Estudiamos en profundidad el fenotipo de pacientes y controles portadores en homocigosis del haplotipo de riesgo identificado en FTO, en nuestra serie. Analizamos otros dos SNPs en regiones contiguas a donde se localizan los cambios detallados previamente.

Pacientes y métodos

Tras genotipar los cambios rs1861868 (G/A) y rs9939609 (T/A) en 194 pacientes con obesidad infantil (>3 SD) y 289 individuos control, identificamos 18 individuos portadores homocigotos para el haplotipo de riesgo rs1861868G/rs9939609A. Recopilamos los datos disponibles como sexo, edad, glucosa, colesterol, triglicéridos, leucocitos, % linfocitos, % monocitos, % neutrófilos y transaminasas entre otros. Genotipamos los SNPs rs1477196 (G/A) y rs8044769 (C/T), situados entre el rs1861868 y el rs9939609, así como tras el rs9939609 respectivamente.

Resultados

La combinación rs1861868G/rs9939609A apareció en el 18,6% de los pacientes y 9,5% de los controles ($p < 0,005$). Sólo el 4,7% ($n=8$) de pacientes fueron homocigotos (rs1861868GG/rs9939609AA) frente al 3,3% ($n=10$) de los controles ($p > 0,005$); sin embargo el 88% de los pacientes eran hembras, frente al 20% de los controles ($p < 0,05$). Los pacientes mostraron una disminución del porcentaje de neutrófilos ($p > 0,05$) (edad media 6 años). Los controles (edad media 51 años) padecían alteraciones bioquímicas con cifras medias de glucosa 127,8, colesterol 209,22, triglicéridos 187,33, e hipertransaminasemia mantenida en 4 individuos varones. El análisis del haplotipo rs1861868/rs1477196/rs9939609/rs8044769, mostró claras diferencias en las prevalencias de las combinaciones G/A/A/T y G/A/A/C entre casos y controles ($p=0,036$ y $p < 0,0001$ respectivamente).

Conclusiones

Nuestro estudio corrobora el extremo interés del gen FTO como gen de susceptibilidad a padecer obesidad infantil en nuestra población y augura su utilidad para categorizar los pacientes según sus fenotipos, pudiendo permitir el abordaje de la enfermedad de manera individualizada.

O3/d3-021

IDENTIFICACIÓN DE UN HAPLOTIPO DE RIESGO A OBESIDAD INFANTIL EN EL GEN FTO, CORRELACIÓN FENOTÍPICA

M. Núñez Estévez, P. Méndez, M. González-Carpio, G. Torres, M.V. Serrano, P. Sánchez-Giralt, T. Herrera, M. García de Cáceres, M. Rubio, R. Hernández, L.M. Luengo, R. Rodríguez-López, Grupo OBEX.O

Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil, Hospital Infanta Cristina, Badajoz. ⁽¹⁾Consulta de Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾Unidad de Genética. ⁽³⁾Consulta Nutrición. ⁽⁴⁾Centro de Salud Valdepasillas, Badajoz.

Introducción

La epidemiología genética es una disciplina fun-

damental en el abordaje de la obesidad, capaz de identificar nuevos loci que contengan genes cuyas variantes confieran susceptibilidad. El gen FTO se relaciona con el control hipotalámico de la saciedad y la hiperfagia. Se ha descrito la asociación del alelo A del rs9939609 con la aparición de obesidad y ciertas características clínicas, en otras poblaciones. Evaluamos la asociación de la variabilidad del gen FTO, en base a los SNPs con rs1861868 y rs9939609, con la predisposición heredada a padecer OM. Buscamos correlaciones de los perfiles genéticos identificados con el fenotipo de los pacientes analizados.

Pacientes y Métodos

Tras evaluar 270 casos de obesidad infantil (>3 SD) seleccionamos 194 por su fenotipo y la historia familiar referida; recopilamos 289 individuos control. Se genotiparon los cambios rs1861868 y rs9939609, comparando sus frecuencias genotípicas y haplotípicas en ambos grupos. Recopilamos datos sobre edad de aparición del sobrepeso (>3SD), glucosa, cintura, cadera, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, leucocitos, % linfocitos, % monocitos, % neutrófilos, TSH y T4.

Resultados

Se confirma la asociación del alelo A del SNP rs9939609 con obesidad severa instaurada en la infancia, en población española. Los individuos portadores del haplotipo rs1861868 G/rs9939609 A del gen FTO, mostraron un incremento de 3,03 (intervalo de confianza del 95%, 1,74 – 5,27) a padecer obesidad mórbida en nuestra población. La correlación genotipo-fenotipo reveló la disminución del porcentaje de neutrófilos en las tres combinaciones que incluían uno o ambos SNPs, con mayor una diferencia en los pacientes portadores al menos de un haplotipo rs1861868 A/rs9939609 T. Ajustado por la cifra de leucocitos, la diferencia se cifró en 0,07 veces menos (IC 95%, -0,13 a -0,01) que los individuos normales rs1861868 G/rs9939609 T.

Conclusión

Analizar las bases genéticas de la obesidad precisa una rigurosa selección de los casos. La asociación del SNP rs9939609 con obesidad, se confirma en población española. Identificamos en primer haplotipo de riesgo en el gen FTO (rs1861868 G/rs9939609A) capaz de explicar un porcentaje superior del riesgo heredado a desarrollar sobrepeso, sugiriendo la utilidad de ejercer las máximas medidas de prevención primaria en los niños portadores. El conocimiento de su relación con determinadas características clínicas, pretende individualizar la práctica clínica en cada caso.

O3/d3-022

EL RIESGO DE OBESIDAD ASOCIADO AL POLIMORFISMO RS9939609 DEL GEN FTO, EN NIÑOS Y ADOLESCENTES ESPAÑOLES, ESTÁ INFLUIDO POR LA INGESTA ENERGÉTICA.

C. Azcona San Julián⁽¹⁾, C. Ochoa Nieto⁽²⁾, A. Moleres Villares⁽³⁾, T. Rendo-Urteaga⁽³⁾, M. Chueca Guendulain⁽⁴⁾, M. Oyarzábal Irigoyen⁽⁴⁾, M.A. Martínez-González⁽⁵⁾, A. Martínez Hernández⁽³⁾, A. Martí del Moral⁽³⁾, Grupo GENOI

⁽¹⁾ Clínica Universidad de Navarra. ⁽²⁾ Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra. ⁽³⁾ Dto. de Nutrición, Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra. ⁽⁴⁾ Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Virgen del Camino. ⁽⁵⁾ Dto. de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción

La variante rs9939609 del gen FTO (*fat mass and obesity-associated gene*) ha sido recientemente asociada con obesidad en estudios de barrido genómico. Analizamos este polimorfismo y su relación con la obesidad y la ingesta energética en un estudio de casos-control llevado a cabo en niños y adolescentes españoles.

Sujetos y Métodos

Se incluyen 249 sujetos (11,5 ± 2,6 años, 146 casos y 103 controles) reclutados en Departamentos de Pediatría y centros de atención primaria. La ingesta energética y gasto energético fueron valorados mediante cuestionarios validados. Los sujetos fueron genotipados para el rs9939609SNP del gen FTO mediante PCR a tiempo real (RT-PCR) seguida de discriminación alélica. La asociación entre el polimorfismo y la obesidad fue estudiada mediante regresión logística.

Resultados

El polimorfismo rs9939609 del gen FTO muestra una asociación estadísticamente significativa con la obesidad (OR=2,07, 95%IC=1,06-4,04, p=0,034). Esta asociación tiene mayor significación estadística en sujetos con una ingesta energética total mayor (OR=3,3, 95%IC=1,14-9,75, p=0,028). Tras realizar un ajuste para la edad, sexo, ingesta energética total y actividad física, los niños que consumen más de 37% de la energía en forma de grasa (OR=3,0, 95%IC=1,07-8,28, p=0,037) o menos de 5,6% de la grasa total de ácidos grasos poliinsaturados (OR=3,9, 95%IC=1,17-12,96, p=0,027) y que son portadores del alelo menor A del gen FTO, tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad que los no portadores.

O3/d3-023

RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME METABÓLICO, LAS ADIPOQUINAS Y LA INSULINO RESISTENCIA EN UNA POBLACIÓN DE NIÑOS OBESOS.

A. Aguayo Calcena⁽¹⁾, A. Vela⁽¹⁾, J. de Las Heras⁽¹⁾, G. Grau⁽¹⁾, I. Rica⁽¹⁾, P. Jiménez⁽¹⁾, A. Palmero⁽¹⁾, A. Aniel-Quiroga⁽³⁾, J. Mújica⁽³⁾, M.A. Busturia⁽³⁾, L. Martínez⁽⁴⁾, C. Fernández⁽⁵⁾, E. Blarduni⁽⁶⁾, J. Núñez⁽⁷⁾, T. González⁽¹⁾, L. Castaño⁽²⁾, P. Martul⁽¹⁾, Grupo CIBERDEM.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica; ⁽²⁾ Unidad de Investigación; ⁽³⁾ Laboratorio de Hormonas; y ⁽⁴⁾ Epidemiología Clínica. Hospital de Cruces, Barakaldo. ⁽⁵⁾ Hospital de Basurto. ⁽⁶⁾ Hospital de Zumárraga. ⁽⁷⁾ Hospital de Mendaza. CIBERDEM, País Vasco.

Trabajo financiado parcialmente por Fundación Ikertu

Introducción

La resistencia insulínica constituye el sustrato fisiopatológico del síndrome metabólico en la obesidad, pero además se han relacionado diferentes hormonas y adipocinas en favorecer o proteger frente a la aparición del mismo.

Objetivo

Determinar si existe correlación entre adipocinas y ghrelina con los componentes del síndrome metabólico y resistencia a la insulina.

Pacientes y Método

136 niños obesos (Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 2 SDS) de la consulta de diferentes hospitales del Servicio Vasco de Salud. Hemos valorado el síndrome metabólico (SM) según los criterios de la IDF más la glucemia en el minuto 120 de una OGTT. Hemos definido insulino-resistencia con índice HOMA-IR ≥ 3. Hemos determinado adiponectina, leptina y ghrelina por RIA y resistina por Elisa.

Resultados

Se estudiaron 133 niños, edad media de 10,28 ± 2,32 años; 56 % varones, 44% mujeres y 53% pre-puberales, 47% puberales sin diferencias del IMC por sexo y estadio puberal. El SM fue diagnosticado en 6 pacientes. Se determinó insulina-resistencia en el 32 %.

La *adiponectina* presenta correlación con: IMC (r: -0,262), perímetro de cintura (PC): (r: -0,193), tensión sistólica (TS): (r: -0,275), tensión diastólica (TD): (r: -0,186), HDL-c (r: 0,354), triglicéridos (r: -0,236), insulina (r: -0,262), HOMA-IR (r: -0,249). La *leptina* con el IMC (r: 0,476), PC (r: 0,374), triglicéridos (r: 0,224), insulina (r: 0,420), HOMA-IR (r: 0,391). La *ghrelina* con el IMC (r: -0,270), PC (r: -0,289), TS (r: -0,281), glucosa (r: -0,201), HDL-c (r: 0,219), triglicéridos (r: -0,205), insulina (r: -0,323),

HOMA-IR (r: -0,330), resistina (r: -0,225). La *resistina* con IMC (r: -0,214); El HOMA-IR se correlaciona con IMC (r: 0,373), PC (r: 0,377), Triglicéridos (r: 0,333), glucosa (r: 0,406), glucosa 120' (r: 0,244). El HOMA-IR se correlaciona con el IMC (r: 0,373), PC (r: 0,377) y triglicéridos (r: 0,333).

Todas las correlaciones con significación estadística ($P < 0,05$).

Conclusiones:

- 1) La adiponectina se correlaciona de forma negativa con los principales criterios del síndrome metabólico y con HOMA-IR.
- 2) El índice HOMA-IR se correlaciona de forma positiva con el perímetro de cintura resultando criterio fundamental del SM.
- 3) No encontramos correlación entre resistina y criterios del SM.

O3/d3-024

LIPOCALINA-2 Y ADIPOCYTE FATTY ACID-BINDING PROTEIN EN NIÑOS OBESOS PREPUBERALES. ESTUDIO LONGITUDINAL DE DOS AÑOS DE DURACIÓN.

R. Corripio Collado, J.M. González Clemente, J. Pérez Sánchez, R. Nosàs Cuervo, J. Vendrell Ortega, A. Caixàs Pedragós.

Endocrinología Pediátrica, Hospital de Sabadell, Corporació Parc Taulí, Instituto Universitario Parc Taulí (UAB), Sabadell.

Introducción

Lipocalina-2 y Adipocyte fatty acid-binding protein (A-FABP) son adipocinas descritas recientemente, involucradas en el desarrollo de la obesidad y del síndrome metabólico (SM) en adultos. Lipocalina-2 no ha sido estudiada en niños obesos y apenas A-FABP.

Objetivo

Investigar en niños obesos prepuberales las concentraciones plasmáticas de lipocalina-2 y A-FABP en situación basal y a los dos años, en función de la pérdida de peso, y su correlación con los rasgos del SM.

Pacientes y Métodos

Estudiamos 73 niños obesos ($IMC > 2DS$ para edad y sexo según población española), prepuberales, de 6-10 años de edad (media $8,03 \pm 1,08$) y 47 controles con normopeso. Previo a iniciar nuestro programa de intervención en la obesidad, se evaluaron peso, talla, perímetro cintura, presión arterial, acantosis, y determinación en ayunas de lipocalina-2, A-FABP, glucosa, insulina, colesterol total y sus fracciones y triglicéridos. La intolerancia a la glucosa se evaluó con el test de tolerancia oral a la glucosa y la resistencia a la insulina por el método homeostático (HOMA). A los dos años se reevaluaron en los obesos las mismas variables del

inicio. Se consideró pérdida de peso si el z-IMC había descendido al menos 0,5 puntos. Se obtuvo consentimiento informado. Se fijó un nivel de significación de 0,05.

Resultados

Lipocalina-2 y A-FABP plasmáticos estaban elevados en los niños obesos prepuberales respecto a los no obesos ($p < 0,001$) y A-FABP aumentaba progresivamente con el grado de obesidad ($p < 0,001$). A-FABP disminuyó sólo en los 31 pacientes que perdieron peso. Una reducción del 2% de IMC se asoció a una disminución de A-FABP del 29% ($p < 0,001$). Lipocalina-2 no se modificó a los dos años. El modelo lineal general mostró que lipocalina-2 no era distinta entre sexos y era diferente en casos y en controles (obesos $\beta = 21,91$ (IC95%: 8,93-34,9)). La prevalencia de SM, según 5 definiciones, era mayor en el tercer cuartil de lipocalina-2 ($p < 0,05$) (*odds ratio* = 2,96 (ICOR95% = 1,07-8,21), independientemente de HOMA e IMC. A-FABP se modificaba por sexo (varón $\beta = -5,77$ (IC 95%: -9,7;-1,84)) e IMC ($\beta = 2,7$ (IC 95%: 1,77-3,62)), pero no por ningún parámetro de síndrome metabólico.

Conclusiones:

- Lipocalina-2 y A-FABP séricas están elevadas en los niños obesos prepuberales.
- Lipocalina-2 predice la presencia de SM en el niño obeso independientemente de HOMA e IMC.
- A-FABP es un buen marcador de adiposidad, pero no de SM.

O4/d3-025

REGISTRO DE LA SEEP PARA EL ESTUDIO DEL SÍNDROME DE PRADER-WILLI: ESTUDIO PRELIMINAR

S. Bernal Cerrato, G. Bueno, A. Feliu, M. Gil-Campos, A. Lechuga, M.J. Martínez-Sopena, R. Ruiz, A. Vela, G.A. Martos Moreno

Grupo de Trabajo de Obesidad de la SEEP

Introducción

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es la causa más frecuente de obesidad mórbida asociada a síndromes polimalformativos, con una prevalencia estimada de 1/8.000-1/30.000. Presenta una alta tasa de comorbilidades de etiología diversa, que varían a lo largo del desarrollo.

Objetivo

1. Justificar la necesidad de la creación de un registro nacional de niños y adolescentes afectados de SPW por el Grupo de Trabajo de Obesidad de la SEEP (GTOS).
2. Estimar los resultados esperables del desarrollo de dicho registro por medio del estudio preliminar de un grupo de pacientes estudiados por los componentes del GTOS.

Metodología

Se desarrollaron sendos modelos de historia clínica y exploración física orientados al SPW, integrados posteriormente en una base de datos electrónica. Se solicitó a cada miembro del GTOS la inclusión de los datos correspondientes a un mínimo de dos pacientes afectos de SPW, analizándose las características de 27 pacientes (53% niñas / 47% niños), con diagnóstico molecular confirmado de SPW (60% delección, 35% unidisomía materna).

Resultados

Los pacientes procedían mayoritariamente de asistencia especializada por hipotonía y alteraciones genitales. El 100% de los pacientes presentaron hipotonía neonatal y retraso psicomotor posterior, el 73% dificultades para la succión en el periodo neonatal y el 62% alteraciones genitales, siendo la criptorquidia la más frecuente. Durante los 6 primeros años, la afectación de la talla no fue significativa, mientras que sí se observó el progresivo incremento del IMC. La obesidad se asoció en un 36% de los pacientes a SAOS, mientras que las alteraciones del metabolismo de carbohidratos y lípidos fueron aisladas. Un 75% de los pacientes recibieron tratamiento con rGH, iniciado a edades tempranas ($4,48 \pm 2,52$ años), retirándose en 2 pacientes por SAOS y en otros 2 por alteración del metabolismo de la glucosa.

Conclusión

El estudio conjunto de un número suficiente de pacientes afectos de SPW permitirá obtener información valiosa respecto a la evolución y comorbilidades de esta patología, que revertirán positivamente en una mejor atención a los pacientes afectos de la misma. Esto justifica la utilidad del desarrollo de un registro nacional de SPW por el GTOS.

Suprarrenales

O4/d3-026

ANÁLISIS DEL GEN *STAR* (*STEROIDOGENIC ACUTE REGULATORY PROTEIN*) EN PACIENTES CON DEFICIENCIA FAMILIAR DE GLUCOCORTICOIDES

M. Clemente León, L. Audí Parera, M. Gussinyé Canadell, N. Camats Tarruella, E. Vilaró Gordillo, A. Carrascosa Lezcano.

Servicio de Pediatría, Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción

La deficiencia familiar de glucocorticoides (FGD) es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva que se manifiesta con deficiencia aislada de glucocorticoides. Inicialmente se describieron mutaciones en los genes *MC2R* (FGD tipo 1) y *MRAP* (FGD tipo 2), responsables de aproximadamente el

45% de los casos. Recientemente, a partir de estudios de ligamiento, se han descrito mutaciones en el gen *STAR* como causa de esta entidad, clasificada como FGD tipo 3 (5-10% de familias), presentando alguno de estos pacientes una disfunción testicular asociada.

En nuestra unidad 7 pacientes han sido diagnosticados de deficiencia aislada de glucocorticoides en los últimos 25 de años, en uno de ellos se detectó una mutación en homocigosis en *MC2R* y en los 6 restantes el estudio de *MC2R* y *MRAP* fue negativo.

Objetivo

Analizar el gen *STAR* en pacientes con deficiencia aislada de glucocorticoides primaria.

Pacientes y Métodos

6 pacientes (5 familias) diagnosticados de deficiencia aislada de glucocorticoides con estudio de *MC2R* y *MRAP* normales. Diagnóstico de deficiencia familiar de glucocorticoides en base a los siguientes criterios: 1) niveles de cortisol plasmático bajos ($< 5 \mu\text{g/dl}$) con ACTH elevada ($> 500 \text{ pg/ml}$), 2) diagnóstico durante los primeros 2 años de vida, 3) ausencia de otras enfermedades autoinmunes, 4) ecografía suprarrenal que descarte destrucción por proceso hemorrágico o infeccioso, 5) 17-OH-progesterona $< 200 \text{ ng/dL}$, y 6) ausencia de hipoaldosteronismo.

Resultados

En 2 hermanos se detectaron los siguientes cambios en heterocigosis compuesta: c.125_126insG (Thr44His fsX3) que predice un codón de parada a nivel del aminoácido 46; y el cambio c.661G>A (Gly221Ser). El padre presentó el primer cambio y la madre el segundo, ambos en heterocigosis. En el resto de pacientes no se detectó ningún cambio.

Caso 1: paciente con fenotipo femenino, cariotipo 46, XX. Actualmente tiene 32 años y presenta reglas regulares.

Caso 2: paciente con fenotipo masculino, cariotipo 46, XY. Actualmente tiene 28 años, valores de testosterona de 560 ng/dL con FSH 10 UI/L y LH 12.5 UI/L .

Los dos hermanos reciben tratamiento sustitutivo con hidrocortisona.

Comentarios: mutaciones en el gen *STAR* pueden presentarse con el fenotipo de deficiencia familiar de glucocorticoides.

O4/d3-027

TRATAMIENTO TEMPRANO VERSUS TRATAMIENTO TARDÍO CON METFORMINA EN NIÑAS CON PUBARQUIA PRECOZ: RESULTADOS A 6 AÑOS DE UN ESTUDIO ALEATORIZADO

L. Ibáñez Toda ⁽¹⁾, A. López-Bermejo ⁽¹⁾, M. Díaz ⁽¹⁾, M.V. Marcos ⁽²⁾, F. de Zegher ⁽³⁾

Endocrinología. ⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues Ll., Barcelona. ⁽²⁾ Hospital de Terrassa, Barcelona. ⁽³⁾ Department of Woman & Child, Universidad de Lovaina, Bélgica.

Introducción y Objetivo

Las niñas con historia de pubarquia precoz (PP, vello púbico < 8 años) y bajo peso al nacer (BPN) tienen mayor riesgo de desarrollar una pubertad adelantada rápidamente evolutiva, con menarquia temprana y talla adulta inferior a la talla diana. El hiperinsulinismo se considera un factor clave en el desarrollo de esta secuencia.

En un grupo de pacientes con BPN y PP, hemos comparado los efectos del tratamiento con metformina de inicio prepuberal con los efectos de la terapia con el mismo fármaco al final de la pubertad.

Pacientes y Métodos

Treinta y ocho niñas no obesas con historia de BPN-PP fueron aleatorizadas para recibir metformina al inicio de la pubertad durante 4 años (de los 8 a los 12 años; n=19) o para recibir metformina al final de la pubertad durante 1 año (de los 13 a los 14 años; n=19). Entre los 12 y los 13 años hubo un período de lavado durante el cual ninguna niña recibió tratamiento.

Variables estudiadas

Edad de la menarquia, antropometría, perfil endocrino-metabólico, composición corporal (DXA), distribución de la grasa abdominal y contenido de lípidos intrahepático (RM).

Resultados y Conclusión

Las pacientes tratadas con metformina desde el inicio de la pubertad presentaron un perfil endocrino-metabólico y de composición corporal significativamente más favorable (cifras más bajas de testosterona y de insulina y menos grasa visceral). Las niñas tratadas tardíamente presentaron también una mejoría de los parámetros anteriormente mencionados, con desaparición de las diferencias previas entre los dos grupos al final del seguimiento.

Sin embargo, los dos grupos presentaron diferencias significativas en la edad de la menarquia ($12,5 \pm 0,2$ años en las tratadas precozmente vs. $11,4 \pm 0,1$ años en las pacientes con tratamiento tardío; $P < 0,0001$), en la velocidad de crecimiento, y en la talla casi final, siendo ésta en las niñas que recibieron tratamiento temprano aproximadamente 4 cm superior que en las que recibieron metformina más tarde.

El tratamiento con metformina de inicio prepuberal y mantenido durante toda la pubertad normaliza la

edad de la menarquia y prolonga el crecimiento lineal situando la talla final en la zona diana.

Metabolismo y nutrición

O4/d3-028

LA RESPUESTA POSTPRANDIAL DE LA ADIPO-NECTINA ESTÁ REDUCIDA EN NIÑAS PUBÁR-QUICAS

M. Gil Campos ⁽¹⁾, E. Larqué ⁽²⁾, I. Villada ⁽³⁾, M.C. Ramírez-Tortosa ⁽³⁾, R. Cañete ⁽¹⁾, A. Gil ⁽³⁾

⁽¹⁾Endocrinología y Nutrición Pediátrica, Dto. de Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

⁽²⁾Dto. de Fisiología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia. ⁽³⁾Dto. de Bioquímica y Biología Molecular II, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.

Introducción

La asociación entre el síndrome metabólico y la pubarquia es controvertida y ha sido asociada al aumento del índice de masa corporal y a alteraciones hormonales.

Objetivo

Determinar la existencia de síndrome de resistencia insulínica, la adiponectina plasmática y el perfil de ácidos grasos en niñas pubárquicas para discernir entre las posibles variables de confusión y conocer los biomarcadores de alteraciones metabólicas.

Material y Métodos

Se estudiaron 22 niñas pubárquicas (P) y 20 niñas sanas (C). Se realizaron un cuestionario recordatorio de ingesta de 72h y de frecuencia de alimentos y se evaluaron parámetros antropométricos, los componentes del síndrome de resistencia a la insulina, y la respuesta postprandial de la adiponectina, ácidos grasos libres (AGL) y perfil de ácidos grasos, tras la ingesta de un desayuno estandarizado.

Resultados

El índice de masa corporal (IMC) fue distinto entre ambos grupos ($P: 19,33 \pm 0,71$ vs. $C: 17,30 \pm 0,60$; $P: 0,043$) por lo que los tests estadísticos se ajustaron para esta variable y para la edad. No se detectaron diferencias en los niveles de lipoproteínas plasmáticas, pero las niñas pubárquicas mostraron mayores porcentajes de ácidos grasos poliinsaturados n-3 ($P: 0,006$) y concretamente de ácido eicosapentaenoico ($P: 0,041$), ácido docosahexaenoico ($P: 0,044$) en plasma, sin diferencias en la encuesta dietética. En el ensayo postprandial, los niveles de insulina tendieron a ser mayores a las 2h en niñas pubárquicas y mostraron mayores niveles en el área bajo la curva del péptido C ($P: 0,047$). La respuesta postprandial de los ácidos grasos plasmáticos fue

similar entre ambos grupos, aunque se detectaron menores niveles de AGL en las P a las 3h tras la ingesta (P:0,046). El área bajo la curva de adiponectina a las 3h tras la ingesta también fue menor en las niñas pubárquicas (P:0,044).

Conclusión

La niñas pubárquicas tienen una respuesta postprandial de la adiponectina plasmática y del péptido C diferente al grupo control independientemente del BMI, lo que sugiere que éstas presentan ya en edad prepuberal algunos signos de resistencia a la insulina.

Gónadas

O4/d3-029

PRIMEROS DATOS DE INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

L. Soriano Guillén ⁽¹⁾, L. Castro-Feijóo ⁽²⁾, R. Cañete ⁽³⁾, R. Corripio ⁽⁴⁾, R. Espino ⁽⁵⁾, J.I. Labarta ⁽⁶⁾, A. Plasencia ⁽⁷⁾, J. Argente ⁽⁸⁾.

Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Introducción

El estudio de datos epidemiológicos sobre la PPC en España supone un propósito primordial del Grupo de Trabajo de PPC de la SEEP.

Pacientes

Se han analizado 250 pacientes de 31 hospitales españoles (pertenecientes a 15 comunidades autónomas diferentes) en la base de datos PUBERE de la SEEP (www.seep.es/pubere) durante 2008 y 2009, con cumplimiento de los criterios previamente establecidos.

Los datos demográficos de la población española se obtuvieron del INE.

Resultados

Se han valorado 250 pacientes con PPC: 226 ♀ (90,4%) y 24 ♂ (9,6%). Así, la prevalencia estimada de esta trastorno en nuestro país en el año 2009 fue de 0,0019% (♀: 0,0037%; ♂: 0,00046%). La tasa de incidencia entre la población a riesgo entre el año 1997 y 2009 fue de 5,6 casos por millón/año (IC95%: 4,96-6,39): 11,2 en niñas (9,8-12,8) y 0,9 en niños (0,6-1,4). De esta forma, el Riesgo Relativo (RR) de PPC en niñas frente a niños fue de 11,2 (7,5-17,5). Por otra parte, la incidencia anual osciló entre 0,02 y 1,07 casos nuevos por 100.000/año (♀: 0,2-2,1; ♂: 0,05-0,2).

La edad media al diagnóstico era de 6,9 años (6,7-7,1) con una diferencia entre EO y EC de 2,1 años (2-2,2) y pico de LH tras estímulo de 21,9 UI/l (19,8-23,9). El 17,6% eran adoptados y el 8,8%, inmigrantes. El

porcentaje de patología orgánica fue del 13,2%: 11% en niñas y 34% en niños.

La construcción de un modelo de regresión logística mostró que únicamente cuatro variables en su conjunto, de todas la analizadas, influían de manera significativa sobre la presencia de patología orgánica: ser varón [OR: 25,4 (5,2-124,2)], ser adoptado [OR: 0,09 (0,01-0,7)], edad al diagnóstico [OR: 0,5 (0,3-0,9)] y estimación de talla adulta [OR: 0,95 (0,91-0,99)].

Conclusiones

- La PPC es una enfermedad rara que presenta un riesgo 11 veces superior en niñas.

- El individuo varón de corta edad, no adoptado y con una estimación de talla adulta inferior a la genética presenta mayor posibilidad de padecer PPC de causa orgánica.

- El porcentaje de patología orgánica observado en varones de nuestra serie es inferior al documentado en estudios previos.

O4/d3-030

LOS NIÑOS ADOPTADOS NACIONAL E INTERNACIONALMENTE PRESENTAN UN RIESGO MUY SUPERIOR A LOS NACIDOS EN ESPAÑA DE DESARROLLAR PUBERTAD PRECOZ CENTRAL.

L. Soriano Guillén ⁽¹⁾, L. Castro-Feijóo ⁽²⁾, R. Cañete ⁽³⁾, R. Corripio ⁽⁴⁾, R. Espino ⁽⁵⁾, J.I. Labarta ⁽⁶⁾, A. Plasencia ⁽⁷⁾, J. Argente ⁽⁸⁾.

Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Introducción

La evaluación del riesgo de PPC en niños adoptados nacional e internacionalmente y en niños que han inmigrado junto a sus familias, supone un doble objetivo del grupo de trabajo de pubertad precoz.

Pacientes

Inclusión de pacientes con PPC (31 hospitales españoles) en la base de datos PUBERE de la SEEP (www.seep.es/pubere) durante 2008 y 2009, con cumplimiento de los criterios previamente establecidos.

Los datos demográficos de la población española y de las adopciones nacionales e internacionales se obtuvieron del INE.

Resultados:

De 250 pacientes con PPC, 44 eran adoptados [(17,6%), (37 internacionales y 7 nacionales)], 22 inmigrantes (8,8%) y 184 habían nacido en España (73,6%).

La tasa de incidencia de PPC en los adoptados en el periodo 2000-2009 fue de 150 casos por millón/año (♀: 265; ♂: 34): 196 en adoptados nacionales (todo niñas) y 162 en internacionales (♀: 282; ♂: 44). Por otra parte, la incidencia anual durante el

periodo analizado osciló entre 3,30 y 30 casos nuevos por 100.000/año (♀: 6-60; ♂: 0-20).

El riesgo relativo (RR) de PPC en los adoptados frente a los nacidos en España fue de 27,3 (IC95%: 19,3-37,6). Este RR se mantenía elevado al desglosar el análisis por: a) *sexo*: 24,8 en ♀ y 35,8 en ♂; b) *origen de la adopción*: 18,2 en adopciones nacionales y 30,3 en internacionales. Además, hay que reseñar que el RR presentaba variaciones en función del continente de procedencia: 53,6 en África, 44,8 en Latinoamérica, 39 en Asia y 9,9 en centro y este de Europa.

Finalmente, la tasa de incidencia del grupo de inmigrantes (solo niñas) fue de 16 casos por millón/año. De esta forma, el RR de PPC entre las niñas inmigrantes frente a las niñas nacidas en España fue de 1,55 (0,9-2,3).

Conclusiones

- Los distintos riesgos observados según el continente de procedencia pudieran estar mediados, al menos en parte, por factores ambientales.
- La adopción nacional también presenta mayor riesgo de PPC y, en este caso, no hay duda sobre la fiabilidad de la fecha de nacimiento.
- La condición de inmigrante parece no ser un condicionante en la aparición de PPC.

Miscelánea

O4/d3-031

ESTUDIO DE LOS GENES PTPN11, SOS1, KRAS Y RAF1 EN PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN, CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO.

C.E. Heredia Ramírez ⁽¹⁾, E. Balboa ⁽²⁾, L. Castro-Feijóo ⁽¹⁾, I. Rica ⁽³⁾, J. Barreiro ⁽¹⁾, J. Eiris ⁽⁴⁾, P. Cabanas ⁽¹⁾, I. Martínez ⁽⁴⁾, J. Fernández-Toral ⁽⁵⁾, A. Carracedo ⁽²⁾, M. Pombo ⁽¹⁾, F. Barros ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Dto. de Pediatría, Hospital Clínico Universitario (CHUS), Santiago de Compostela, A Coruña. ⁽²⁾ Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, CIBERER. ⁽³⁾ Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital de Cruces, Barakaldo, País Vasco. ⁽⁴⁾ Dto. de Pediatría, CHUS, Santiago de Compostela, A Coruña. ⁽⁵⁾ Genética, Hospital Central de Asturias, Oviedo.

El síndrome de Noonan (SN) se caracteriza por múltiples anormalidades. Se ha descrito la alteración de cuatro genes (PTPN11, SOS1, KRAS y RAF1) diagnosticando cerca del 75% de los casos observándose, además, una correlación genotipo-fenotipo. El fenotipo se superpone con otros síndromes como el síndrome de Leopard (SL), síndrome de Costello (SC), síndrome Cardio-Facio-Cutáneo (SCFC) que se relacionan con la vía de señalización RAS-MAPK.

Objetivo

1) Describir las características clínicas del SN. 2) Estudio genético de los genes PTPN11, SOS1, KRAS y RAF. 3) Correlación genotipo-fenotipo.

Metodología

Se estudiaron 68 pacientes con sospecha clínica de SN provenientes del Norte de España (Galicia, Asturias y País Vasco). 1) Estudio molecular: Secuenciación cíclica tras amplificación por PCR de toda la región codificante y los bordes intrón/exón de los genes PTPN11, SOS1, RAF1 y KRAS. 2) Estudio de las características clínicas, datos bioquímicos y hormonales 3) Correlación genotipo-fenotipo y análisis estadístico.

Resultados

1) Estudio genético: hallamos mutaciones en 24 pacientes (35%), las cuales fueron localizadas en el gen PTPN11 (14), SOS1 (8), RAF1 (1) y KRAS (1). 2) Correlaciones genotipo-fenotipo: en 30 pacientes se evaluaron las características fenotípicas con el fin de correlacionarlos con los datos genéticos. Se encontraron que 21 pacientes tienen SN, 2 con SL y 1 con SC. Las alteraciones genéticas se encontraron con mayor frecuencia en el gen PTPN11 (7/31 pacientes) y en el gen SOS1 (5/31 pacientes). Dos de las mutaciones encontradas en el gen PTPN11 no han sido descritas previamente. Los pacientes que tuvieron mutación en el gen SOS1 presentaron una buena correlación con la estenosis pulmonar y tórax ancho y los defectos cardíacos y facies típicas se asociaron a la presencia de mutaciones en el gen PTPN11. Encontramos un menor porcentaje de mutaciones en comparación a lo reportado en la literatura, además, la prevalencia varió según el origen poblacional de los pacientes.

Discusión

El SN es una entidad clínica de difícil diagnóstico por la superposición con otros síndromes asociados a la vía de señalización RAS-MAPK como se observó en nuestro grupo de pacientes. Además encontramos una buena correlación entre genotipo-fenotipo con SOS1 y PTPN11.

O4/d3-032

ANÁLISIS MORFOMÉTRICO DE FOTOGRAFÍAS FACIALES PARA LA DISCRIMINACIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN FRENTE A CONTROLES.

A. Carcavilla Urquí ⁽¹⁾, S. Reig ⁽³⁾, L. Santomé ⁽¹⁾, E. Guillén-Navarro ⁽⁴⁾, P. Lapunzina ⁽⁵⁾, J.P. López-Siguero ⁽⁶⁾, J. Sánchez del Pozo ⁽⁷⁾, M. Alonso ⁽⁸⁾, J.M. García-Sagredo ⁽⁸⁾, A. Pérez-Aytés ⁽⁹⁾, I. Pinto ⁽¹⁰⁾, C. Chavarrias ⁽³⁾, M. Desco ⁽³⁾, B. Ezquieta ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Servicio de Bioquímica, Hospital Gregorio Marañón, Madrid. ⁽²⁾

Hospital Virgen de la Salud, Toledo.⁽³⁾ Medicina y Cirugía experimental, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.⁽⁴⁾ Hospital Virgen de Arrixaca, Murcia.⁽⁵⁾ Hospital La Paz, Madrid.⁽⁶⁾ Hospital Carlos Haya, Málaga.⁽⁷⁾ Hospital Doce de Octubre, Madrid.⁽⁸⁾ Hospital Ramón y Cajal, Madrid.⁽⁹⁾ Hospital La Fe, Valencia.⁽¹⁰⁾ Hospital Severo Ochoa, Madrid.

Introducción

El síndrome de Noonan (SN) es una entidad caracterizada por la asociación de talla baja, cardiopatía congénita, y dismorfias faciales. La caracterización fenotípica necesaria para aumentar el rendimiento del estudio molecular requiere herramientas apropiadas.

Objetivos

Desarrollar un sistema de análisis morfométrico de fotografías faciales para la caracterización de las dismorfias faciales en el SN y su discriminación frente a controles sanos.

Pacientes y Métodos

Se seleccionaron 21 pacientes de entre 8 y 12 años de edad con SN o síndrome de Leopard. Todos los pacientes tenían mutación en el gen PTPN11 confirmada mediante secuenciación del gen. Se seleccionaron 23 pacientes de entre 8 y 12 años de edad como controles tras exclusión de cualquiera de los criterios diagnósticos de Van der Burgt. En las fotografías faciales se identificaron 41 puntos homólogos. Con las coordenadas 2D de estos puntos se realizó un análisis morfométrico utilizando métodos de *procrustes* y de deformación o *splines*. También se calcularon distancias entre pares de puntos para determinar medidas válidas para la discriminación de pacientes frente a controles.

Resultados

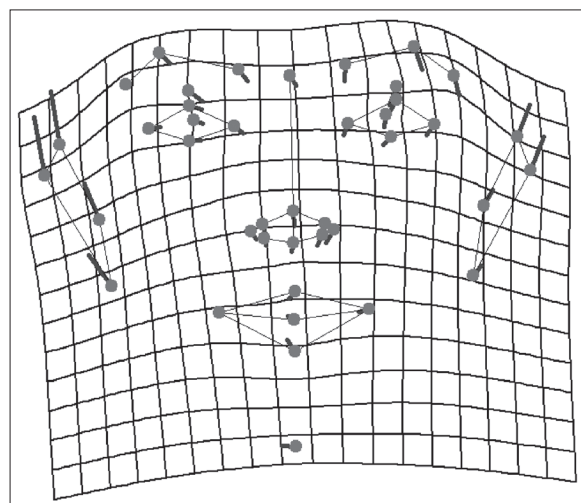
El análisis estadístico reveló diferencias muy significativas ($p < 0,0001$) entre grupos en la posición de los puntos relacionados con los ojos y los pabello-

nes auriculares. El análisis de deformación indica que los pacientes presentan un ensanchamiento de la distancia entre los puntos oculares, así como un descenso en la altura de los puntos de los pabellos auriculares. El análisis discriminante indica que utilizando tres medidas entre pares de puntos se pueden clasificar correctamente el 87% de los casos.

Conclusiones

El análisis morfométrico a partir de fotografías frontales faciales puede ser una herramienta para el diagnóstico e identificación del SN PTPN11 positivo frente a controles sanos. Las líneas futuras de investigación pretenden explorar la especificidad de estas técnicas para discriminar:

- pacientes con SN sin mutación y con mutaciones en otros genes.
- otras entidades sindrómicas, tanto aquellas del espectro RAS-MAPKinasa como otras no relacionadas.



Mapa de deformación de un sujeto control a un paciente con SN. Las líneas gruesas indican el desplazamiento que sería necesario aplicar a un sujeto control para ajustarse a un paciente (círculo).

PÓSTERS

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Murcia, 5-7 de Mayo de 2010

Seleccionados para optar al XIII premio de pósters en Endocrinología Pediátrica 2010.

P1/d2-001

ESTUDIO MOLECULAR DEL SÍNDROME DE NOONAN EN 71 FAMILIAS: EXPRESIVIDAD, FORMAS DE NOVO Y CONSEJO GENÉTICO

J.L. Santomé Collazo ⁽¹⁾, A. Carcavilla ⁽²⁾, R. Muñoz-Pacheco ⁽¹⁾, B. Ezquieta Zubizaray ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Bioquímica Clínica (Diagnóstico Molecular), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón), Madrid. ⁽²⁾ Hospital Virgen de la Salud, Toledo. Madrid.

Introducción:

El síndrome de Noonan (MIM #163950) ocurre por alteraciones en la vía RAS/MAPK, de las que un 50% son variantes hipermórficas del gen PTPN11. La proporción de formas familiares descrita es muy diversa (30–75%), en parte debido a que la sospecha diagnóstica está limitada por una expresividad clínica variable. La reciente incorporación de las herramientas de diagnóstico molecular al estudio de esta enfermedad, había limitado el acceso al conocimiento de su base genética.

Objetivos:

Determinar, en los estudios familiares realizados, la tasa de mutaciones esporádicas/recurrentes y obtener información sobre la expresividad de estas alteraciones en las familias con más de un caso positivo, así como las indicaciones de solicitud de estudios.

Pacientes y Métodos:

Estudio retrospectivo de todas aquellas familias en las que se solicitó el análisis genético en al menos

un pariente, además del caso índice (71 familias, 140 familiares), recopilando información tanto clínica como genotípica.

Resultados:

Un 25,35% (18/71) de los estudios solicitados fueron negativos (caso índice negativo). Entre las restantes 53 familias, se detectaron 35 mutaciones *de novo* (66,03%, incluidos tres estudios prenatales, todos negativos), 15 formas familiares (28,30%, de herencia paterna y materna) y 3 casos positivos indeterminados (5,67%, un único familiar estudiado y negativo para PTPN11). El rango de fenotipos observados varía desde formas letales perinatales con sospecha prenatal (higroma quístico o *hidrops fetalis*), hasta fenotipos adultos atenuados/crípticos. Cabe reseñar que en 11/18 de los casos familiares no se informó de fenotipo en el pariente afecto.

Conclusiones:

La indicación de los estudios familiares realizados fue: segregación de una mutación detectada/consejo genético, estudios prenatales, confirmación de fenotipos parciales o ansiedad de los progenitores. El porcentaje de formas familiares es similar al documentado previamente.

La expresividad de las alteraciones en PTPN11 es muy variable, según los estudios comparativos intra/inter-familiares.

La existencia de fenotipos parciales/oligosintomáticos en el adulto sugiere que la detección real de la enfermedad podría haber estado infraestimada y justifica el estudio molecular en los familiares.

El diagnóstico molecular proporciona información diagnóstica objetiva, de gran interés por la existencia de fenotipos que se solapan parcialmente con otras patologías que involucran a la vía RAS/MAPK.

P1/d2-002

GENÉTICA DEL RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO EN LA PENÍNSULA IBÉRICA

M. Morey Villar ⁽¹⁾, L. Castro-Feijoo ⁽²⁾, J. Barreiro ⁽²⁾, P. Cabanas ⁽²⁾, M. Gil ⁽²⁾, I. Bernabeu ⁽²⁾, J.M. Díaz-Grande ⁽³⁾, L. Rey-Cordo ⁽¹²⁾, B. Rodríguez ⁽⁵⁾, J. Nieto ⁽⁶⁾, R. Vilalta, L. Soriano ⁽⁷⁾, J.M. García-Sagredo ⁽⁸⁾, S. García-Miñaur ⁽⁹⁾, G. Ariceta ⁽¹⁰⁾, I. Rica ⁽¹⁰⁾, C. García-Pardos ⁽¹¹⁾, A. Martínez-Peinado ⁽¹²⁾, J.M. Millán ⁽¹³⁾, A. Medeira ⁽¹⁴⁾, O. Moldovan ⁽¹⁴⁾, A. Fernández ⁽¹⁵⁾, M. Pombo ⁽²⁾, L. Loidi ⁽¹⁾.

Grupo Hispano-Portugués para el estudio genético del raquitismo hipofosfatémico. ⁽¹⁾ Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica. ⁽²⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. ⁽³⁾ Complejo Hospitalario de Pontevedra. ⁽⁴⁾ Complejo Hospitalario de Vigo. ⁽⁵⁾ Complejo Hospitalario A Coruña. ⁽⁶⁾ Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁽⁷⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ⁽⁸⁾ Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁽⁹⁾ Hospital Universitario la Paz, Madrid. ⁽¹⁰⁾ Hospital de Cruces, Barakaldo. ⁽¹¹⁾ Hospital Donostia. ⁽¹²⁾ Hospital Reina Sofía, Córdoba. ⁽¹³⁾ Hospital La Fe, Valencia. ⁽¹⁴⁾ Hospital Santa María. ⁽¹⁵⁾ Complejo Hospitalario de Toledo.

El raquitismo hipofosfatémico hereditario (RH) más frecuente presenta herencia dominante ligada a X y está causado por mutaciones en *PHEX*. Menos frecuente es el RH autosómico dominante causado por mutaciones en *FGF23* y el autosómico recesivo por mutaciones en *DMP1*.

Objetivos:

Búsqueda de mutaciones en los genes *PHEX* y *FGF23* en pacientes con RH. Determinar la frecuencia de los distintos tipos de mutaciones.

Metodología:

Se estudiaron 26 familias (34 individuos diagnosticados de RH y 33 sanos). Además, se estudió un paciente con diagnóstico clínico dudoso. A partir del ADN de cada paciente, se amplificó el gen *PHEX* por *PCR/RT-PCR* y se realizó secuenciación de las regiones exónicas e intrónicas flanqueantes. En casos necesarios se realizó estudio por MLPA de posibles delecciones. Además, se estudiaron dos marcadores microsatélites (DXS-1683 y WI-13816) en dos familias para determinar la ascendencia del alelo mutado.

Resultados:

Se encontraron 26 mutaciones diferentes, en cada una de los 26 grupos familiares, todas ellas en *PHEX*, repartidas de forma aleatoria a lo largo de todo el gen. La proporción de los distintos tipos de mutaciones fue: 30,8% inserciones/delecciones que alteran la pauta de lectura, 26,9% mutaciones sin sentido, 19,2% mutaciones que alteran el mecanismo de procesamiento del ARNm, 15,4% mutaciones

de cambio de sentido (el 75% de las mismas conlleva a un cambio a prolina), y un 7,7% inserciones/delecciones sin alterar la pauta de lectura. En los casos índice, observamos que la mayor parte de las mutaciones surgieron *de novo*, con solo un 19,2% de casos heredados. El 73,1% de las mutaciones encontradas no han sido descritas previamente. El caso clínico dudoso no mostró mutaciones en *PHEX* ni en *FGF23*.

Conclusiones:

1) Se observó una distribución mutacional similar a la publicada, tanto en el tipo de mutación como en su localización. 2) Todos los pacientes diagnosticados claramente de RH se confirmaron genéticamente. 3) El hecho de que se observara que la mayoría de las mutaciones de cambio de sentido provocarían un cambio hacia prolina, el cual impide la formación de hélices alfa, puede ser indicativo de que solo determinadas sustituciones aminoacídicas en *PHEX* causan un fenotipo de RH.

P1/d2-003

SÍNDROME DE NOONAN Y ALTERACIONES HEMATOONCOLÓGICAS

A.C. Barreda Bonis, L. Salamanca Fresno, R. Gracia Bouthellier.

Endocrinología Infantil, Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

El s. de Noonan (SN) se asocia a distintas alteraciones hematooncológicas: principalmente trastornos de hemostasia (55%) y neoplasias, fundamentalmente hematológicas.

Material y Métodos/objetivo

Se revisan los casos de SN (según criterios de van der Burgt-1994-) de las consultas de Endocrinología Infantil de un Hospital terciario (n=31). Los objetivos son determinar aquellas alteraciones más frecuentes y si existe correlación genética.

Resultados

Se revisaron 31 casos, 27(67,7%) varones, con edad media al diagnóstico 3,6 años (rango 0,17-10). En 10 de los casos (32%) existía alguna alteración hematooncológica:

-DIATÉISIS HEMORRÁGICAS: 8 pacientes (25,8%) presentaron test de hemostasia alterados: 3 como déficit de F.VIII leve (uno asocia déficit de F.VII leve), 3 trombopenia. En 2 casos no se pudo filiar. Todos paucisintomáticos.

-En 6 casos (19,3%) se documentaron TRASTORNOS PROLIFERATIVOS: 3 como hepatoesplenomegalia-adenopatías, 2 intracraneales (hamartoma vs glioma), 2 síndromes eosinofílicos a filiar, una leucemia aguda linfóide y un xantogranuloma juvenil.

Evolución poco agresiva.

-Dos casos presentaron trastorno proliferativo y hemostático, concurriendo en un paciente una neoplasia intracraneal, xantogranuloma nasal, esplenomegalia y diátesis hemorrágica no aclarada.

Realizado estudio para PTPN11 (12q24.1) se objetivaron mutaciones en 12 sujetos (38,7%), fundamentalmente en el exón 3: T42A, N58K, D61N, Y63C, Q79R, E139D, Q256R, F285, N308D. Se hallaron tres polimorfismos en el intrón 7 (21C/T).

-La mutación T42A se asocia a hipersensibilidad a mitógenos *in vitro*: este paciente presentó síndrome adenomegálico, eosinofilia a filiar y trombopenia con TP alterado.

-La mutación E139D (descrita en pacientes Noonan con LMMJ) se encontró en el paciente con neoplasia intracraneal, xantogranuloma nasal, esplenomegalia y diátesis hemorrágica no aclarada.

-D61N, Y63C y N58K se vinculan a neoplasias en mutaciones adquiridas somáticamente, así como el polimorfismo en el intrón 7 (21C/T).

Existe asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en sujetos PTPN11+ y las alteraciones hemostáticas ($p = 0,02$); así como para la concurrencia de alteraciones hemostáticas-oncológicas ($p = 0,01$).

Conclusiones

En nuestra revisión del SN se objetivó asociación entre pacientes PTPN11+ y las alteraciones hemostáticas, no así con procesos oncológicos. Todos presentaron evolución poco agresiva, en contraposición a los casos documentados de mutaciones en PTPN11 de adquisición somática. Son necesarios más estudios genotipo-fenotipo para optimizar el seguimiento de los pacientes con SN.

P1/d2-004

MUTACIÓN EN HETEROCIGOSIS DE *IGFALS* ASOCIADA A DEFICIENCIA PARCIAL DE IGF-I E HIPOCRECIMIENTO POSTNATAL

M.E. Gallego Gómez ⁽¹⁾, J. Sánchez Del Pozo ⁽¹⁾, J. Cruz Rojo ⁽¹⁾, O. Zurita ^(2,3), R. Gracia ⁽⁴⁾, K.E. Heath ^(2,3), A. Campos Barros ^(2,3).

⁽¹⁾ Endocrinología Infantil, Hosp. Univ. 12 de Octubre, Madrid. ⁽²⁾ Inst. de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hosp. Univ. La Paz, Madrid. ⁽³⁾ CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid. ⁽⁴⁾ Endocrinología Infantil, Hosp. Univ. La Paz, Madrid.

Introducción:

La deficiencia completa de ALS secundaria a mutaciones recesivas en el gen codificante de ALS

(*IGFALS*; 16p13.3) causa un déficit de crecimiento postnatal asociado a niveles de IGF-I e IGFBP-3 muy disminuidos, indicando que ALS desempeña una función relevante en la regulación de la biodisponibilidad de IGF-I durante el crecimiento postnatal. Recientemente se han descrito casos familiares de mutaciones en heterocigosis de *IGFALS* con un cierto grado de afectación de la talla de penetrancia variable.

Paciente:

Se presenta el caso de un varón nacido a término (PN 3,2 Kg., -0,44 DE; talla 49 cm, -0,84 DE). Su historia clínica refleja reflujo gastro-esofágico desde los 5 meses así como episodios puntuales de hipoglucemia desde los 9 meses de etiología desconocida. Talla paterna 176 cm y talla materna 158 cm (-0,57 DE; menarquía 15 años). A los 4,2 años consulta por talla baja constatándose retraso del crecimiento ponderoestatural que se mantuvo durante el periodo de seguimiento (ver Tabla adjunta). Los estudios hormonales revelaron niveles circulantes de IGF-I consistentemente disminuidos, así como respuestas máximas de 23,8 (clonidina) y 26,3 (propranolol) ng/ml en tests de estimulación de GH.

Edad cronol. (años)	Talla (cm) (DE)	Peso (kg) (DE)	Edad ósea (años)	IGF-I (ng/ml) (DE)	IGFBP3 (g/ml)(DE)
4,2	95,0 (-2,60)	12,3 (-2,00)	3	48,3 (-1,7)	-
5,0	98,5 (-2,80)	13,4 (-1,73)	-	28,1 (-3,0)	-
6,0	103,2 (-3,08)	14,5 (-2,21)	-	55,1 (-1,6)	1,32 (-1,51)
7,0	109,0 (-2,24)	17,3 (-1,88)	-	41,2 (-2,5)	1,60 (-1,41)
7,7	112,2 (-2,65)	18,0 (-2,07)	6	49,3 (-2,2)	1,70 (-1,46)

Estudios moleculares:

Análisis mutacional de las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y secuencias reguladoras de *IGFALS* mediante secuenciación.

Resultados:

El índice presenta la mutación de *IGFALS* N276S en heterocigosis.

Conclusiones:

La mutación N276S ha sido descrita recientemente en tres casos independientes de deficiencia primaria de ALS asociada a un marcado descenso de IGF-I e IGFBP3 e hipocrecimiento, confirmándose que se trata de una mutación frecuente en nuestro medio. El caso estudiado sugiere que la haploinsuficiencia parcial de *IGFALS* puede representar un factor etiológico en el hipocrecimiento postnatal asociado a déficit moderado de IGF-1.

P1/d2-005

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA CONGÉNITA

L. Garzón Lorenzo, M.C. de Mingo Alemany, F. Moreno Macián, S. León Cariñena, C. Carles Genovés, V. Albiach Mesado.

Introducción:

La insuficiencia adrenal primaria congénita (IAPC) es poco frecuente y se debe a diversos procesos que deben ser tenidos en cuenta al estudiar un paciente con insuficiencia suprarrenal.

Material y Métodos:

Revisamos 14 pacientes con IAPC, 5 diagnosticados de recién nacidos, 3 antes de los 3 años y 6 entre los 3 y los 21 años de edad, correspondientes a: 1.-Adrenoleucodistrofia/Adrenomieloneuropatía ligada a X (ALD/AMN-X): 5 pacientes de 3 familias, que expresan tres fenotipos diferentes.

2.-Mutaciones del gen DAX-1: 7 paciente de 4 familias, uno de los cuales, hijo único, con delección de genes contiguos.

3.-Resistencia a la ACTH: 2 pacientes, varón y mujer, sin relación familiar.

En la Tabla se resumen sus principales características:

Diagnóstico	X-ALD/AMN	DAX-1	Resistencia ACTH
Nº pacientes	5	7	2
Sexo(V/M)	5/0	7/0	1/1
Edad diagnóstico: - Rango - Mediana	[7,4-21 años] 10,5 años	[3días-3años] 32 días	V:11 meses M:24días
Hiperpigmentación	5	5	1
Vómitos y/o deshidratación	0	7	0
Convulsión: - Hipoglucemia - Alteración SNC	2	1	2
Otros síntomas	4	6	1
Hiponatremia - hipercaliemia	0	7	0
Hipoglucemia	0	5	2
Elevación AGCML	5	0	0
Genética	2: ABCD1 (Q311X,Q31C>T)	6:DAX-1 1:DAX-1+genes contiguos	

El diagnóstico se realizó mediante el estudio endocrinológico (ACTH, Cortisol, Aldosterona, Renina, Gonadotrofinas, esteroides sexuales), bioquímico (iones, AGCML), de imagen (RM craneal y abdominal, ECO abdominal) y estudio genético.

Todos han seguido tratamiento sustitutivo (hidrocortisona; mineralcorticoides y suplementos salinos en quienes lo precisaron) y, en la ALD/AMN-X tratamiento específico (aceite de Lorenzo y un paciente en programa de trasplante)

De la evolución destacamos el *exitus* de un paciente con forma cerebral infantil de ALD-X, tres crisis adrenales agudas y el hipogonadismo hipogonadotrófico de los pacientes con mutación del gen DAX-1 en edad puberal.

Conclusiones:

Son más frecuentes las mutaciones del gen DAX-1 seguidas de la ALD/AMN-X y en este caso una misma mutación puede expresar diferentes fenotipos. La herencia, ligada a X, de ALD/AMN-X y DAX-1, explica el predominio de varones. Estos procesos

deben considerarse ante cada caso de insuficiencia adrenal, especialmente en el sexo masculino.

P1/d2-006

ESTUDIO GENÉTICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

S. Berrade Zubiri, P. Zardoya Santos, A. Lavilla Oiz, M. Osoz Lizarbe, M. Chueca Guinduláin, M. Oyarzábal Irigoyen

Servicio de Pediatría, Endocrinología, Hospital Virgen del Camino, Pamplona.

Introducción:

La hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF) es una alteración del metabolismo de las lipoproteínas, que asocia un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular precoz. La prevalencia en la población general es de 1/200 a 1/500 individuos. Su patrón de herencia es autosómico dominante y está causada por alteraciones en el gen del receptor del LDL (LDLR) localizado en el cromosoma 19, y en el gen de la apolipoproteína B (ApoB), habiéndose descrito más de 700 mutaciones diferentes. Hay muy pocas referencias internacionales en edad pediátrica.

Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de historias clínicas en 52 pacientes menores de 15 años (52% varones y 48% mujeres), edad media al diagnóstico: 7,7±3,5 años, controlados en consulta de Endocrinología Infantil de hospital terciario por HF heterocigota. El análisis de mutaciones relacionadas con HF del gen del LDLR y de la apolipoproteína B se realizó mediante técnica de biología molecular de DNA-arrays o biochips, denominada Lipochip®.

Resultados:

En 92,3% existían antecedentes familiares de HF, con enfermedad vascular precoz hasta en 48%, motivo por el cual fueron remitidos a nuestra consulta. El valor de colesterol total fue de 299±45,4 mg/dL y LDL-col: 225±47,1 mg/dL. El estudio genético evidenció mutaciones en 37 casos (71%), 3 casos están pendientes y el resto fueron negativos. Se han observado hasta 11 mutaciones diferentes, todas ellas en el gen del LDLR, siendo la más frecuente (51,3%) la M025+M080, localizada en el exón 3. No se han encontrado mutaciones en la ApoB. Mención especial merecen dos pacientes con alelo nulo causado por una gran delección que se asocia a formas más graves de la enfermedad, uno de ellos sin diagnóstico familiar previo.

Conclusiones:

Presentamos un estudio amplio en edad pediátrica, que nos permite intensificar el tratamiento y preve-

nir la enfermedad vascular precoz. Además, este estudio ha posibilitado caracterizar a familiares que no estaban diagnosticados.

P1/d2-007

VALOR DE LA HbA1C PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ALTERACIÓN HIDROCARBONADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON OBESIDAD

M. López Capapé, L. Golmayo, E. Colino, M. Martín-Frías, M. Alonso, R. Barrio.

Servicio de Pediatría, Endocrinología y Diabetes Pediátrica, Hospital La Moraleja, Madrid. Diabetes Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción:

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), en sus recomendaciones de 2010, propugna la utilización de la HbA1C para el diagnóstico de diabetes (DM) y para la identificación de pacientes con riesgo de DM. En ellas se indica que pacientes con HbA1c $\geq 6,5\%$ pueden identificarse como diabéticos y aquellos con cifras de 5,7-6,4% como en riesgo de desarrollar diabetes (anteriormente conocido como pre-diabetes). La utilización de la HbA1c para el diagnóstico se basa en la estrecha correlación entre HbA1c y riesgo de complicaciones microvasculares.

Objetivo:

Comparar, en una población pediátrica obesa, la frecuencia de DM y alteración hidrocarbonada pre-diabética diagnosticada siguiendo los criterios clásicos [la sobrecarga oral de glucosa (SOG)] y la obtenida con los nuevos criterios basados en HbA1C.

Pacientes y Métodos:

Se estudiaron 348 pacientes, de 4-18 años de edad, con obesidad ($IMC \geq 2DE$), a los que se les realizó SOG y determinación de HbA1C (Menarini HPLC vn 5,31 $\pm$ 0,31). Definimos DM: glucemia en ayunas ≥ 126 o a las 2 horas SOG ≥ 200 mg/dl o HbA1c $\geq 6,5\%$; y prediabetes o riesgo de DM: Alteración de la Glucemia en Ayunas (AGA) (glucemia ayunas 100-125mg/dl) o Alteración de la Tolerancia a la Glucosa (ATG) (glucemia 2h SOG 140-199mg/dl) o HbA1C 5,7-6,4%. Asimismo, incluimos un nuevo grupo identificado como Alteración Indeterminada de la Glucemia (AIG): glucemia durante la curva de SOG ≥ 200 mg/dl sin AGA ni ATG.

Resultados:

1. Ningún paciente presentó DM ni con criterios clásicos ni con HbA1c. 2. Se diagnosticaron de riesgo de DM o prediabetes: a) Con criterios clásicos 24 pacientes (6,9%), 17 AGA (4,9%), 9 ATG (2,6%) y 2 AGA+ATG. En dos pacientes se evidenció AIG

(uno de ellos con HbA1C 5,8%). b) Con criterio de HbA1c 70 pacientes (20%).

Conclusión:

Utilizando los nuevos criterios de la ADA basados en la HbA1C diagnosticamos más pacientes con riesgo de diabetes que con SOG. Si se confirman estos resultados se abarataría y se haría mas fácil el despistaje de la diabetes y riesgo de diabetes en la población.

P1/d2-008

INGESTA DE YODO Y PATOLOGÍA TIROIDEA EN NIÑOS DE 4 A 12 AÑOS. ESTUDIO POBLACIONAL

E. García García ⁽¹⁾, L. Ruiz-Tudela ⁽²⁾, I. García-Escobar ⁽²⁾, S. Gómez-Bueno ⁽²⁾, M.A. Vázquez ⁽²⁾, A. Bonillo ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Torrecárdenas, Almería.

Objetivos.

Estimar la ingesta de yodo, la función tiroidea y la presencia de autoinmunidad tiroidea en los niños de 4 a 12 años de una capital andaluza. Conocer las variables relacionadas con la yoduria en estos niños.

Sujetos y Métodos.

Estudio transversal. Mediante muestreo probabilístico polietápico se incluyen 610 sujetos (51,0% mujeres) de 4 a 12 años de edad escolarizados en centros públicos y privados de Educación Infantil y Primaria de la ciudad. Se les realizó encuesta dietética a los padres, examen físico (incluyendo inspección y palpación del cuello) y se determinaron niveles plasmáticos en ayunas de tiroxina libre, tirotropina (TSH), anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa y antitiroglobulina) y yoduria en una micción. Según la yoduria, el umbral actual para definir déficit de yodo en una población es de 100 μ g/l y su nivel óptimo entre 100 y 300. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación típica.

Resultados.

En nuestros niños de 4 a 12 años la yoduria es de 213,0 $\pm$ 94,4 μ g/l (mediana 208,2 μ g/l). Sólo el 9,8% de los niños presentan déficit de yodo, sin embargo el 24,6% muestran exceso (yoduria > 300 μ g/l). El 45,2% de los padres contestaron que usaban sal yodada. La prevalencia de bocio simple es del 2,5%, la de autoinmunidad tiroidea positiva del 1,5% y la de tiroiditis crónica autoinmune del 0,16%. La yoduria se relaciona con el consumo de sal yodada ($\beta = +15,0$; $p = 0,049$), en los niños consumidores de sal yodada es de 242 $\pm$ 99 μ g/l frente a 227 $\pm$ 98 μ g/l en los restantes.

Conclusiones:

La ingesta de yodo estimada por la yoduria en los niños de 4 a 12 años de nuestra ciudad es muy buena, incluso en las familias que no consumen sal yodada. La patología tiroidea relacionada con el exceso y con déficit de yodo es poco frecuente en esta franja de edad.

Tiroides

P2/d2-009

BOCIO CONGÉNITO EN HIJO DE MADRE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE TIROIDEA

R. Hoyos Gurrea, R. Briones Pascual, A. Mesas Aróstegui, J.D. Abril Rodríguez, J.L. Barrionuevo Porras.

Endocrinología Pediátrica y Dismorfología, Hospital Universitario Materno-Infantil Virgen de la Nieves, Granada.

Introducción:

El bocio congénito es una entidad poco frecuente, y entre sus causas se encuentra la Enfermedad Autoinmune Tiroidea (EAT) materna.

Caso clínico:

Varón seguido desde las 20 semanas gestacionales (SG) por hallazgo en ecografía fetal de bocio (16x13 mm).

Madre de 34 años, diagnosticada con 18 años de EAT, en tratamiento intermitente con metimazol según perfil tiroideo. Eutiroides en la concepción y sin tratamiento desde 3 meses antes. A las 12 SG presentó elevación de TSH (6,9 mUI/ml, VN: 0,26-5,00) y positividad de anticuerpos antiTPO y antiTSI.

El perfil tiroideo fetal (a las 30 SG), mediante cordocentesis, mostró hipertiroidismo (fT4 3,16 ng/dl; VN 0,6-1,2) y supresión de TSH (1,26 uUI/ml; VN 2-10) con aumento exclusivo de antiTPO en sangre fetal (39,1 UI/ml, (+)>20) y materna (151 UI/ml). En sucesivas ecografías, el tamaño tiroideo se estabilizó, y el resto del embarazo transcurrió sin incidencias.

El nacimiento se produjo a las 40 SG, presentando auxología neonatal normal. A la exploración: bocio homogéneo grado III, con facies sugerente de hipotiroidismo, hipotonía moderada y xerosis cutánea (índice de Letarte: 6 puntos).

En ecografía de tiroides, a las 24 horas de vida, se observa aumento de ambos lóbulos (derecho: 14x32x16 mm; izquierdo: 12x28x14 mm), homogéneos, sin nódulos.

La función tiroidea al nacimiento mostró cifras de hi-

potiroidismo primario (TSH>50 uUI/mL) con positividad de los antiTPO (confirmado en sangre venosa), por lo que se inició levotiroxina a dosis sustitutivas. La evolución de resultados analíticos queda resumida en la Tabla 1.

Tabla 1

Muestra	TSH	fT4	fT3	AntiTg	AntiTPO	AntiTSI
Sangre Fetal (30 SG)	1,26	3,16	2,32	23,3	39,1	1,1
Cordón RN	> 55	1,03	4,95	45,5	463,5	0,5
1er mes	0,14	4,19	4,57	93,5	353,3	0,7
3er mes	2,87	1,50	3,03	10,4	11,2	1,4

El bocio desapareció sobre el tercer mes de vida, coincidiendo con negativización de los antiTPO en el paciente.

Comentario:

Es fundamental el seguimiento estrecho de las gestantes con EAT, especialmente en casos de enfermedad activa o difícil control, dado el riesgo de disfunción tiroidea feto-neonatal. Aún siendo poco frecuente, el paso transplacentario de autoanticuerpos maternos puede producir bocio congénito, normalmente transitorio.

P2/d2-010

ENCEFALITIS DE HASHIMOTO EN PEDIATRÍA

A.M. Prado Carro ⁽¹⁾, A.R. Melero González ⁽²⁾, M. Muiño Vidal ⁽¹⁾, B. Felgueroso Juliana ⁽²⁾, A. Bello Fernández ⁽¹⁾, P. Lázaro Lázaro ⁽¹⁾.

⁽¹⁾Endocrinología Infantil. ⁽²⁾Neurología Infantil, Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña.

Introducción:

La encefalopatía de Hashimoto es una entidad que incluye manifestaciones neurológicas variables y que aparece en el seno de una tiroiditis autoinmune en situación eutiroides. Su patogenia es desconocida, aunque la teoría más aceptada es una afección cerebral autoinmune. Existen dos formas clínicas de presentación: la forma vasculítica con episodios pseudoictales y curso clínico recidivante-remitente, y la forma difusa-progresiva, de inicio insidioso y deterioro cognitivo. Es una enfermedad poco frecuente de la cual se han comunicado 26 casos en la edad pediátrica. El tratamiento de elección son los corticoides, aunque se han descrito casos de resolución espontánea o con tiroxina.

Caso clínico:

Niña de 13 años y 6 meses que presenta, bruscamente, flexión de los dedos 2º a 5º de la mano derecha, con incapacidad para su extensión voluntaria. No refieren traumatismo previo ni ingesta de fármacos. No asocia alteraciones del nivel de conciencia ni cambios de carácter o movimientos anormales.

La exploración física muestra flexión de los dedos 2° a 5° de la mano derecha. Extensión pasiva con leve oposición inicial, sin dolor. Incapacidad de flexión ni extensión activa. Sensibilidad disminuida en la mano derecha. Sin bocio. Estadio de desarrollo puberal de Tanner: IV.

Pruebas complementarias: hemograma y bioquímica sanguínea normales. Cobre en sangre, orina y ceruloplasmina normales. Aminoácidos en sangre y orina normales.

TSH 3,78 μ UI/mL, T4L 0,9 ng/dL, T3L 4,2 pg/mL

ANAs, ANCA negativos.

Ac anti-tiroglobulina: 169, Ac antiperoxidasa (Anti-TPO): >1.300

Valoración por oftalmología: fondo de ojo normal.

TAC craneal y RNM cerebral sin alteraciones. EEG normal.

Se inicia tratamiento con prednisona oral durante 1 mes, con mejoría progresiva de la clínica y descenso del título de anticuerpos antitiroideos. Actualmente se encuentra asintomática, con prednisona en pauta descendente.

Conclusiones:

La encefalitis de Hashimoto es una entidad poco frecuente en la población general, y excepcional en niños. Con este caso intentamos hacer hincapié en la gran variabilidad de manifestaciones clínicas de la patología tiroidea y en su frecuente asociación con síntomas neurológicos. Esto refuerza la importancia de evaluación de la función y autoinmunidad tiroidea en los pacientes con clínica neurológica de causa desconocida.

P2/d2-011

TUMORACIÓN HIPOFISARIA DE DIAGNÓSTICO CASUAL

M.P. Bahílllo Curieses, F. Hermoso López, M.J. Martínez Sopena, M. Alfaro González, M.P. García Gutiérrez, J.J. Ailagas de las Heras.

Endocrinología Pediátrica, Neurocirugía, Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

Introducción:

La presencia de una masa selar con extensión supraselar en adultos generalmente sugiere un adenoma hipofisario. En la infancia, sin embargo, es una entidad poco común, siendo las causas más frecuentes los craneofaringiomas y los gliomas.

Caso clínico:

Niña de 10 años 4 meses remitida desde Neurocirugía por detección casual de macroadenoma hipofisario con expansión supraselar e impronta quiasmática (1,7*1,5*1,5 cm), en Resonancia Magnética (RM) de control de quiste aracnoideo. Clínicamente asintomática, salvo hipocrecimiento. *Antecedentes*

familiares: Hipotiroidismo en rama paterna. *Antecedentes personales:* 1ª/1 Parto vaginal a las 33 semanas de EG, peso=2,540 kg (+2,1DS), longitud 46 cm (+1,57 DS). Periodo neonatal: Trombosis vena renal izda. *Antecedentes patológicos:* Dermatitis atópica. Atrofia renal izda, con función renal normal. Quiste aracnoideo silviano temporal diagnosticado a los 7 años en contexto de migrañas. *Exploración física:* Peso= 32,2 kg (-0,67 DS), talla 129,5 cm (-1,87DS), IMC=19,28 kg/m² (+0,12 DS). Hábito proporcionado. Color cutáneo pálido-amarillento. Desarrollo infantil. Fc 58 lpm. Bocio I. Resto normal. *Exploraciones complementarias:* Analítica sanguínea: TG 132 mg/dl, colesterol total 228 mg/dl, resto de bioquímica y hemograma normales. Serología de celiaca negativa. LHb, FSHb, estradiol, cortisol y ACTH normales. PRLb 36,91 ng/ml, IGF-1 48,56 ng/ml. T3t 0,63 ng/ml (0,6-1,9), T3l 1,01 pg/ml (2-4,25), T4t 23,27 ng/ml (45-110), T4l 1,21 pg/ml (7-18), TSH 42,24 uUI/ml (0,25-5), tiroglobulina 84,49 ng/ml (0-75), Ac antiTGB negativos, Ac antiTPO 246 UI/ml (0-130). Edad ósea: 9 años. Ecografía tiroidea: aumento de ambos lóbulos de forma difusa, con alteración de la ecogenicidad y múltiples nódulos. *Evolución:* Ante diagnóstico de hipotiroidismo primario autoinmune se inicia tratamiento con levotiroxina, con normalización de TSH y hormonas tiroideas al mes de tratamiento (dosis 3 ug/kg/día). Se observa un *catch-up* de talla (recuperación de +0,3 DS en 4 meses) y de velocidad de crecimiento (12 cm/año).

Conclusiones:

- 1.- La evolución prolongada de un hipotiroidismo sin tratamiento origina una hiperplasia de células tirotropas, pudiendo resultar indistinguible de un macroadenoma hipofisario en las imágenes de la RM.
- 2.- El diagnóstico diferencial es muy importante ya que permite evitar conductas terapéuticas agresivas.

P2/d2-012

SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA HORMONA TIROIDEA. DOS NUEVOS CASOS CLÍNICOS.

J.M. Gea Ros, P. Pérez-Yuste.

Servicio de Pediatría, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa.

Introducción:

La resistencia a hormonas tiroideas (RHT) es un síndrome de herencia habitualmente autosómica dominante causado por mutaciones en el gen del receptor β de hormonas tiroideas (THRbeta), que da lugar a una alteración en la respuesta tisular a éstas.

Presentamos un caso familiar y otro esporádico de RHT.

Casos clínicos:

Caso 1: Niña de 2,6 remitida para estudio por T4L elevada y TSH en límite superior de normalidad. *Antecedentes familiares:* madre diagnosticada de RHT. *Exploración física:* Peso 11,1 Kg (-1,42 DE), Talla 87,2 cm (-0,69 DE), no bocio. *Exploraciones complementarias:* TSH: 3,53 μ UI/ml. T4L: 3,51 ng/dl. SHBG: 88 nmol/L. Estudio del gen THRbeta: se observa la mutación L346F en el exón 9. *Evolución:* En la última revisión (6,1 a.) se aprecia bocio grado 2, F.C.: 112 l.p.m. Peso: 21,5 Kg (-0,28DE). Talla: 115,2 cm. (-0,43DE).

Caso 2: Niño de 2.9 años que ingresa por GEA. *Antecedentes familiares:* no patología tiroidea. *Exploración física:* Peso 12,28 Kg (-1,46DE), Talla 94,5 cm (-0,38DE), no bocio, taquicardia mantenida tras la recuperación de la deshidratación. *Exploraciones complementarias:* TSH : 1,47 μ UI/ml y T4L : 3,32 ng/dl, sospechando RHT se realiza estudio del gen THRbeta: mutación A317T en el exón 9. *Evolución:* inicia Atenolol por presentar en Holter una FC media de 122 y, tras unos meses de tratamiento, al no apreciar diferencias en el Holter se suspende. En la última revisión (6,1 a.) presenta bocio grado 1b, F.C.: 102 l.p.m. Peso: 19 Kg (-0,74DE). Talla: 113,5 cm. (-0,24DE).

Comentarios:

El síndrome RHT debe sospecharse ante valores altos de T4L/T3L y TSH no suprimida. La división clásica en resistencia hipofisaria y resistencia generalizada es más académica que real, ya que existen casos en los que mutaciones idénticas producen diferentes síntomas de hipo/hipertiroidismo. Su clínica es variable, generalmente los pacientes están eutiroides. El bocio es la manifestación más habitual y la taquicardia ocurre en el 30% de los casos. El tratamiento depende de la clínica predominante, aunque no existe ningún tratamiento que corrija el defecto subyacente.

P2/d2-013

CRISIS TIROTÓXICA CON MIOPATÍA TRAS SUSPENSIÓN DE ANTITIROIDEO.

C. Surribas Murillo ⁽¹⁾, P. Méndez Pérez ⁽²⁾, P. Barros García ⁽¹⁾, J. González de Buitrago Amigo ⁽¹⁾, M. Núñez Estévez ⁽²⁾, F.J. Arroyo Díez ⁽²⁾.

Servicio de Pediatría. ⁽¹⁾ Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ⁽²⁾ Hospital Universitario Materno Infantil, Badajoz.

Antecedentes:

La enfermedad de Graves-Basedow es una patología poco frecuente en la infancia que origina hipertiroidismo autoinmune además de alteraciones oculares y cutáneas. La crisis tirotóxica es excepcional en la edad pediátrica y puede aparecer por la suspensión brusca de fármaco antitiroideo.

Caso clínico:

Niña de 7 años que consulta por rash cutáneo generalizado, prurito, artromialgias y febrícula. AF: hermana de 12 años: diabetes mellitus 1 y abuela materna tiroidopatía. AP: Embarazo: diabetes gestacional materna; parto a término; PRN: 3.600 g. En seguimiento en consulta de Endocrinología Pediátrica desde los 4 años por hiperglucemias aisladas y sobrepeso: test de tolerancia oral a glucosa y HbA1C normales, autoinmunidad pancreática negativa. Diagnosticada 15 días antes de hipertiroidismo autoinmune (Anticuerpos antiperoxidasa, antitiroglobulina y antirreceptor de TSH positivos), sospechado por aparición de bocio. Tratamiento: metimazol 0,4 mg/kg/día. Dados los síntomas de posible reacción adversa medicamentosa, se suspende el antitiroideo durante 48 horas. Desaparece el rash pero empeora clínicamente: regular estado general, incapacidad funcional de miembros inferiores y para la marcha. Exploración: bocio 1A, taquicardia, febrícula, eupneica, hiperhidrosis, temblor y debilidad de miembros, reflejos osteotendinosos levemente exaltados, no signos de artritis. PC: hemograma normal, bioquímica normal incluidas transaminasas y creatinina, PCR normal, VSG elevada (48 mm/h). ECG: ritmo sinusal, 140 lpm, trazado sin alteraciones. Diagnóstico de sospecha: Crisis tiroidea con miopatía tirotóxica. Tratamiento: propiltiouracilo 15mg/kg/día, propranolol 0,75 mg/kg/día y antitérmicos. Tras 24 horas presenta mejoría evidente y se confirma el hipertiroidismo: TSH 0,01 mU/ml; T4L 2,39 ng/dl. Disminución de dosis de propiltiouracilo a la semana.

Conclusiones:

Una crisis tirotóxica es una urgencia médica que debe sospecharse y tratarse lo más precoz posible para evitar complicaciones graves. Un tratamiento adecuado es muy agradecido. Puede ser necesaria la interrupción del tratamiento antitiroideo si aparecen efectos secundarios importantes, siempre sustituyéndolo por otro antitiroideo.

P2/d2-014

TIMO ECTÓPICO CERVICAL ASOCIADO A HEMIAGENESIA TIROIDEA DERECHA.

A. Navarro Ruiz ⁽¹⁾, C. Comi ⁽¹⁾, M. Martín-Frías ⁽¹⁾, P. Méndez ⁽²⁾, M. Núñez ⁽²⁾, R. Barrio ⁽¹⁾.

Endocrinología Pediátrica. ⁽¹⁾ Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁽²⁾ Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

Introducción

El timo ectópico y la hemiagenesia tiroidea, ambas patologías infrecuentes, suelen ser asintomáticas y diagnosticarse incidentalmente. La hemiagenesia tiroidea afecta más a mujeres y al lóbulo izquierdo tiroideo. No hay casos descritos en la infancia de su asociación.

Objetivo

Presentar la expresión clínica, dificultades diagnósticas y actitud terapéutica ante un caso de timo ectópico cervical con hemiagenesia de lóbulo derecho tiroideo (LDT) en una niña de 3 años.

Paciente y Métodos

Niña de 3 años remitida por masa cervical derecha asintomática evidenciada 3 meses antes. No tenía antecedentes de interés, salvo dos tías con bocio no filiado.

En la exploración: masa de 1,5x1 cm, elástica, móvil y no dolorosa en región media cervical derecha sin signos inflamatorios junto a dos adenopatías laterocervicales ipsilaterales inespecíficas. Resto exploración normal. La función tiroidea se estudió mediante determinaciones TSH, T4libre y T3 libre y anticuerpos anti-tiroideos (TPO y TG). Se realiza ECO, PAAF ecoguiada, biopsia y RMN torácica.

Resultados

La función tiroidea fue normal con TPO y TG negativos. Eco tiroidea: lóbulo izquierdo (LIT) normal y LDT heterogéneo con ecogenicidad disminuida globalmente y múltiples ecos puntiformes con aspecto de "cielo estrellado". PAAF ecoguiada LDT no fue concluyente. Se realiza biopsia a cielo abierto de la masa: tejido tímico con corpúsculos de Hassal y calcificaciones. Adenopatías inespecíficas. Ante la falta de certeza de la existencia de timo mediastínico no se extirpó el tejido tímico ectópico. La RMN torácica evidenció timo mediastínico y sugería la existencia de lóbulo tiroideo derecho hipercaptante con aumento de señal en T2. Dicha discrepancia se aclaró mediante gammagrafía tiroidea, que reveló ausencia de LDT con aumento de tamaño del LIT e istmo normal.

Conclusiones

Ante una masa cervical en la infancia hay que pensar en posible timo ectópico. El diagnóstico definitivo lo da la biopsia. Existe controversia entre extirpación quirúrgica vs biopsia exclusiva ya que el riesgo de malignización es muy bajo y el tejido tímico regresa tras la pubertad. La asociación con hemiagenesia tiroidea no está descrita.

P2/d2-015

CONVULSIONES EN UNA LACTANTE POR HIPERTIROIDISMO YATROGÉNICO.

P. Flores Pérez, M.A. Molina Gutiérrez, M.T. Cuesta Rubio, M.P. Gutiérrez Díez.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

Antecedentes familiares y personales:

Hija de madre sana con anticuerpos antitiroideos elevados. Embarazo y parto normales. Ingresada a

las 40 horas de vida por hipoglucemia precoz, fue diagnosticada de panhipopituitarismo idiopático con déficit de TSH, GH y PRL. Inició tratamiento con levotiroxina el 8º día de vida a las dosis sustitutivas habituales (15 µg/kg/día), que fue preciso disminuir progresivamente hasta 2,4 µg/kg/día para normalización de la función tiroidea.

Caso clínico:

Lactante de 4 meses de edad atendida en Urgencias tras presentar dos convulsiones tónico-clónicas generalizadas en su domicilio en ausencia de signos infecciosos. Desde hacía 20 días, coincidiendo con un cambio en la preparación farmacéutica magistral de levotiroxina, los padres la encontraban más irritable e intranquila, con dificultad para conciliar el sueño. Asociaba estancamiento ponderal y aumento en el número de deposiciones diarias.

Exploración física: polipnea (70 rpm) y taquicardia (190 lpm). Fontanela anterior normotensa y exploración neurológica normal.

Pruebas complementarias: hemograma y bioquímica, normales. Hormonas tiroideas: TSH 0,01 mcg/mL, T4 libre >7,7 ng/dL. Electrocardiograma, normal. Electroencefalograma: brotes de ondas lentas de voltaje superior al ritmo de fondo en la región temporal del hemisferio derecho.

Tras monitorización de la función cardíaca, precisó tratamiento con betabloqueantes durante los primeros días del ingreso. Se comprobó la formulación de la preparación extrahospitalaria de levotiroxina que, por error, era cuatro veces superior a la indicada.

Discusión:

Presentamos una paciente con un déficit hipofisario en la secreción de GH, TSH y PRL, probablemente secundario a una mutación en el gen POU1F1, localizado en el cromosoma 3p11, que altera el factor de transcripción hipofisario Pit1 (pendiente resultado del estudio genético).

Aunque el hipotiroidismo secundario al déficit combinado de TSH y otras hormonas hipofisarias puede ser más grave, su control terapéutico requiere, habitualmente, dosis más bajas de levotiroxina que el hipotiroidismo congénito por déficit aislado de TSH. En nuestro caso fue preciso disminuir la dosis entre 4-6 veces sobre la dosis sustitutiva habitual propuesta.

El reingreso de la paciente con síntomas gastrointestinales y neurológicos por hipertiroidismo yatrogénico al tomar su jarabe habitual mal formulado, nos debe alertar sobre las posibilidades de error en las preparaciones magistrales extrahospitalarias.

P2/d2-016

HIPERTIROIDISMO EN GEMELAS UNIVITELINAS.

A. Ferrer Rodríguez, M. Peitx.

Endocrinología Pediátrica, Centro Médico Teknon, Barcelona.

La enfermedad de Graves es la causa mas frecuente de hipertiroidismo en la edad pediátrica aunque su prevalencia es baja 0,02%.

Pacientes y Métodos:

Se estudian dos gemelas univitelinas de 10 años y 2 meses de edad. Consulta una de ella (1) por obesidad. A la exploración se observa talla 151 cm (+ 2 DS) peso 57,5 Kg. (IMC+1.74 DS) Resto de la exploración clínica normal, desarrollo sexual infantil. No bocio. La curva de crecimiento muestra cambio de percentil a la edad de 4 años, pasando 0,0 DS a + 2 DS progresivamente.

Exploramos a la hermana (2) talla 151 cm (+ 2 DS) peso de 37 Kg. (IMC-0,73 DS) presenta bocio pequeño, resto de exploración normal, cambio de carril de crecimiento de 0,0 DS a + 2DS a los 7 años de edad.

Antecedentes: Edad gestacional 32 semanas peso R.N. 1.200 gr. (1). La hermana gemela 985 gr. (2) No antecedentes familiares de patología tiroidea.

Resultados:

Edad ósea de ambas 11 años (Atlas de Greulich y Pile) Analítica hermana (1): hemograma y bioquímica normal TSH < 0,03 µUI/ml (0,35-5,50) T4libre 2,09 ng/dl (0,72-2,20) T3 libre 7,03 pg/ml (2,30-4,20) .TPO 58,4UI/ml, Ac Tiroglobulina 55,7 UI/ml TSI 9.5 mU/ml (< 10). Ecografía: Tiroiditis crónica. Gammagrafía con Tc99 bocio difuso de predominio izquierdo.

Hermana (2) hemograma y bioquímica normal. TSH <0,03 µUI/ml, T4 libre 3,75 ng/dl, T3Libre 7,03 pg/ml, TPO 797,4 UI/ml, Ac Tiroglobulina 105,0 UI/ml, TSI 30,50 mU/ml. Ecografía: Bocio difuso micronodular.

Se instauró en ambas hermanas tratamiento con metimazol 0,5 mg/kg/día repartido en tres dosis. A las 6 semanas la TSH persiste inferior a 0,03 la T4 se ha normalizado, la T3 persiste elevada pero ha descendido.

Comentarios:

El interés de estos dos casos radica en su forma de presentación: hermanas gemelas univitelinas, ausencia de signos clínicos a excepción de talla alta que nos orienta a su probable larga evolución. Presencia de obesidad en (1) y delgadez en (2), TSI negativos en (1) positivos en (2) En ambas la ecografía y la gammagrafía encontradas no son habituales en la Enfermedad de Graves.

P2/d2-017

PRESENCIA DE HEMIAGENESIA TIROIDEA DURANTE EL ESTUDIO DE HIPOTIROIDISMO PRIMARIO FUERA DEL PERIODO NEONATAL. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

A. Mesas Aróstegui, R. Hoyos Gurrea, R. Briones Pascual, J.D. Abril Rodríguez, J.L. Barrionuevo Porras.

Endocrinología Pediátrica y Dismorfología, Hospital Universitario Materno-Infantil Virgen de la Nieves, Granada.

Introducción:

La hemiagenesia tiroidea es una alteración en el desarrollo embrionario de uno de los lóbulos tiroideos. La verdadera incidencia es difícil de conocer porque el diagnóstico suele producirse en pacientes evaluados por alguna otra enfermedad tiroidea.

Caso clínico:

Niña de 2 años y 7 meses enviada para estudio por hallazgo de hipertirotropinemia en un control analítico rutinario realizado por su pediatra. Antecedentes familiares: madre con hipotiroidismo primario de 11 años de evolución, padre sano, una hermana de 8 años en tratamiento sustitutivo por hipotiroidismo primario.

Antecedentes personales: historia perinatal sin incidencias. Despistaje neonatal de metabolopatías negativo. Alergia a proteínas de leche de vaca. Crecimiento y desarrollo psicomotor normal.

Exploración física: peso: 13,3 kg (-0,32DE), talla: 91,5 cm (-0,14DE), para talla diana: 160,5 ± 5 cm (-0,58DE). P.C: 48,5 cm (-0,23DE), Proporciones armónicas, no dismorfias, Tanner I (T1P1A1), no bocio.

Pruebas complementarias: función tiroidea: TSH: 8,99 mUI/ml (VN: 0,27-4,2), FT4: 1,33 ng/dL (VN: 0,93-1,7), FT3: 4,3 pg/ml (VN: 2,6-4,4), Anticuerpos tiroideos (antiperoxidasa y antitiroglobulina): negativos. Ecografía de tiroides: Glándula tiroides en la que parece ausente, por falta de desarrollo, tanto el lóbulo tiroideo derecho como el istmo. Sólo se reconoce, a la izquierda de la tráquea, el lóbulo izquierdo (13 x 8 x 6 mm) de ecogenicidad normal, contornos lisos y ecoestructura adecuada sin evidencia de nódulos ni quistes.

Evolución: con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico y hemiagenesia tiroidea, se mantiene en seguimiento, con estrecha vigilancia de la función tiroidea.

Comentarios:

El diagnóstico suele ser casual, bien en el contexto del estudio de hipertirotropinemia, bien por la exis-

tencia de un bocio unilateral, con frecuencia por mecanismo compensador del único lóbulo existente. La función tiroidea suele estar conservada en la mayoría de los casos, aunque en un porcentaje elevado puede haber hipertirotoxinemia leve. El hallazgo de una hemiagenesia obliga a mantener un estrecho control de la función tiroidea a largo plazo ya que el tejido residual puede ser asiento de patología funcional y/o estructural.

P2/d2-018

¿ES NECESARIO REALIZAR CONTROLES TIROIDES MÁS EXHAUSTIVOS DURANTE EL EMBARAZO? A PROPÓSITO DE 2 OBSERVACIONES.

M.J. Alija Merillas, M.E. Rubio Jiménez, E. Cid París, A. López Dueñas, A. Aldea Romero, J.M. Jiménez Bustos.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Guadalajara.

La incidencia de hipotiroidismo subclínico secundario a alteraciones inmunitarias producidas por el paso transplacentario de anticuerpos maternos es desconocida.

Presentamos dos casos de hipotiroidismo secundario al paso de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH, cuyas madres no habían sido diagnosticadas durante la gestación.

Caso n° 1

Niño de 1 mes de vida con TSH indetectable en 3 determinaciones en el test de *screening* neonatal. Madre 30 años sana, G2A1V1, estudiada por bocio en la adolescencia con función tiroidea normal. Embarazo: preeclampsia, oligoamnios. Cesárea urgente a las 41 semanas por RPBF, meconio espeso, Apgar 3/7. Reanimación tipo III. PRN 2.690 gr, TRN 50 cm, PC 34 cm, palidez cutánea, aspecto distrófico. Ingresa en neonatología por distres respiratorio inmediato precisando FiO₂ max. 30% durante 4 horas. En la exploración al mes de vida se observa aspecto distrófico del niño y exoftalmos en la madre.

Analítica del niño: TSH 1,60 µU/l, T4 1 ngr/dl, anticuerpos antimicrosomales >1.300, anticuerpos antitiroglobulina > 500, ac. AntiTSI > 10 mU/ml. *Analítica de la madre:* TSH 0,04 µU/l, T4 5,05 ngr/dl, anticuerpos antimicrosomales >1.300, anticuerpos antitiroglobulina > 500, ac. AntiTSI > 49 mU/ml.

Caso n°2

Madre 33 años, sana, G2A1V1, Embarazo: controlado. Cesárea a las 34 semanas por RPBF, amniorrhexis y presentación podálica, meconio +, reanimación tipo I, Apgar 9/10 PRN 2.570, TRN 40 cm, PC 31,5 cm, edematoso, pletórico, protusión de

lengua, facies tosca, hipoglucemia precoz (33 mg/dl) a las 2 h de vida tratado con sueroterapia iv, ictericia zona 3-4 a las 48 h de vida. En anamnesis a la madre, destaca el nerviosismo y alteraciones del sueño desde el 3º trimestre de embarazo.

Analítica de la niña: TSH 0,03 µU/l, T4 1,8 ngr/dl, anticuerpos antimicrosomales 71, anticuerpos antitiroglobulina, ac. AntiTSI mU/ml. *Analítica de la madre:* TSH indetectable, T4 2,82 ngr/dl, anticuerpos antimicrosomales 75, anticuerpos antitiroglobulina 45 ac. AntiTSI 14 mU/ml.

Conclusiones:

Ante estos casos sería necesario la determinación en el 1º trimestre del embarazo, no solo de las hormonas tiroideas sino también de los anticuerpos antitiroideos, ya que unas hormonas normales no descartan la existencia de anticuerpos positivos.

P2/d2-019

TIROIDES ECTÓPICO FUNCIONANTE EN EL CONTEXTO DE HIPERTIROIDISMO.

M.J. Alija Merillas, M.E. Rubio Jiménez, E. Cid París, G. Arriola Pereda, I. Adrados Razola, J.M. Jiménez Bustos.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Guadalajara.

Introducción:

La existencia de una patología autoinmune de base condiciona un mayor riesgo de aparición de otras patologías autoinmunes, siendo este riesgo mayor en los 5 primeros años tras el debut. La presencia de tiroides ectópico normofuncionante es excepcional.

Caso clínico:

Paciente de 14 años y 10 meses, con antecedentes de Diabetes Mellitus tipo I con debut a los 11 años, en tratamiento con pauta basal bolus. En seguimiento en consultas de neuropediatría por posible TDAH sin tratamiento farmacológico. Antecedentes familiares: abuela materna tiroidectomizada por nódulo tiroideo. En el contexto de revisión por mal control glucémico se aprecia en la exploración física un soplo cardíaco hiperdinámico, un mínimo exoftalmos y bocio nodular difuso con mayor aumento del lóbulo izquierdo, no doloroso a la palpación. Se determinan cifras de T3: 7,63 ngr/ml y T4: 5,27 ngr/dl, con TSH indetectable. Anticuerpos antimicrosomales de 1.300 U/ml, antitiroglobulina 223 U/ml y antireceptor de TSH > 405 mU/ml. Ecografía tiroidea: bocio con nódulo isoecogénico en lóbulo izquierdo de 15 mm de diámetro. PAAF sin hallazgos significativos. Gammagrafía: tiroides hipercaptante con aumento de tamaño y tejido tiroideo ectópico sublingual funcionante. Se inicia tratamiento con metimazol 0,25

mg/kg/día (cada 8 horas), normalizándose la función tiroidea a los 15 días.

Conclusiones:

En el diagnóstico de las alteraciones tiroideas productoras de hipertiroidismo la gammagrafía tiroidea posee una mayor sensibilidad y especificidad que la ecografía. En este caso fue determinante, ya que no se detectó en la ecografía.

P2/d2-020

RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS.

M.J. Comesías González.

Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Martorell, Barcelona.

Introducción:

La resistencia a las hormonas tiroideas (RHT) es un síndrome de baja prevalencia (1/50.000) en el que hay una disminución de respuesta en los diferentes tejidos a las hormonas tiroideas. Las concentraciones elevadas de FT4 y FT3 conlleva, en muchas ocasiones, errores diagnósticos y terapéuticos.

Caso clínico:

Paciente de 14 años remitido para estudio por presentar FT4 elevada y TSH normal tras clínica de pérdida de peso, nerviosismo y dificultad para conciliar el sueño.

Entre sus antecedentes destaca rectorragias en estudio y displasia testicular dcha.

A la exploración se aprecia glándula tiroidea palpable sin nódulos ni adenopatías y temblor distal fino de EESS.

En la analítica practicada destaca FT4 28,9 pmol/l FT3 5,7 pg/ml TSH 3,03 ATA(-).

Se realiza estimulación TSH mediante test de TRF con respuesta normal y RNM que no revela existencia de adenoma hipofisario.

Se procede a estudio familiar presentando la madre perfil tiroideo semejante al paciente.

Estudio del gen del receptor de hormonas tiroideas beta (TRb) normal.

Conclusiones:

La RHT es un síndrome poco frecuente que se manifiesta por igual en ambos sexos y que suele heredarse de forma autosómica dominante. Un 85% de los casos se deben a mutaciones en el gen TRb habiéndose identificado 124 mutaciones diferentes. No obstante, un 15% de estos casos no presentan alteraciones en la secuenciación del gen TRb, siendo debidos a alteraciones en los genes que codifican el transporte de hormonas tiroideas o cofactores relacionados con sus vías metabólicas. Es importante el plantear el diagnóstico diferencial con un adenoma productor de TSH. Un error frecuente es tratar a estos pacientes con antitiroideos que no

consiguen solucionar el problema y además pueden originar un hipotiroidismo clínico. Por ello, es importante recordar que, aunque infrecuente, hay que tener presente este diagnóstico ante hormonas tiroideas elevadas sin supresión de TSH.

P2/d2-021

FAMILIA CON MUTACIÓN DEL GEN DEL RECEPTOR BETA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

B. Fernández Valle, M.J. Ballester Herrera, B. Palomo Atance, L. Santillana Ferrer, P. Giralt Muiña, M.J. Sánchez Fernández.

Servicio de Pediatría, Hospital General, Ciudad Real.

Introducción:

La resistencia a las hormonas tiroideas (RHT), se debe a una mutación en el gen que codifica el receptor de las hormonas tiroideas (THRβ), localizado en el cromosoma 3. Es una patología infrecuente, (incidencia de 1:40.000-50.000 nacidos vivos).

Caso clínico:

Describimos el caso de dos hermanos, remitidos por elevación en los niveles de hormonas tiroideas. Niña de 10 años con bocio difuso, sin antecedentes de interés, asintomática, peso y talla en percentiles adecuados. Niveles de TSH 2,5 mcU/ml, T4 libre 2,76 ng/dl, anticuerpos antitiroideos negativos. La ecografía tiroidea corroboró el aumento difuso del tiroides, sin nodularidad.

Niño de 4 años, con clínica de déficit de atención e hiperactividad. Exploración física con bocio difuso y somatometría normal. Niveles de TSH 2,3 mcU/ml y T4 libre 2,4 ng/dl, anticuerpos antitiroideos negativos y ecografía tiroidea compatible con la exploración. Ante la elevación de las hormonas tiroideas, sin supresión de la TSH y ausencia de síntomas clínicos, se sospechó RHT, por lo que se solicitó estudio genético de mutación del THRβ objetivándose en ambos hermanos una mutación en heterocigosis de dicho gen, previamente descrita en la literatura. (c.827_829del, p Ile276del)

En el estudio genético familiar se halló la misma mutación en la madre y todos los tíos maternos (tres mujeres y dos varones). No se encontró en la abuela materna; el abuelo había fallecido por cardiopatía isquémica, desconociéndose la existencia de la mutación.

Ante la ausencia de clínica, ninguno de ellos recibe tratamiento en el momento actual.

Conclusiones:

1. La RHT es una entidad de baja incidencia, de transmisión autosómica dominante por lo que se debe estudiar la agregación familiar.

2. Una de las sospechas diagnósticas ante hipertiroidismo eutiroideo, es la RHT. En este caso, al tratarse de una forma de presentación familiar, se debe descartar en primer lugar.

3. El tratamiento de la RHT depende del equilibrio alcanzado entre las hormonas tiroideas, los niveles de TSH y los síntomas de hipertiroidismo, que pueden ser tratados con betabloqueantes.

4. El estímulo permanente de la TSH puede producir bocio, nodularidad y eventualmente cáncer de tiroides, por lo que es recomendable el seguimiento ecográfico.

P2/d2-022

SÍNDROME DE RESISTENCIA HIPOFISARIA A HORMONAS TIROIDEAS.

I. Galé Ansó, A. de Arriba Muñoz, E. Sancho Gracia, B. Puga González, J.C. Moreno Navarro, E. Mayayo Dehesa.

Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Miguel Servet, Fundación Andrea Prader, Zaragoza. Erasmus Medical Center, Universidad Erasmus, Rotterdam, Holanda.

Introducción:

El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (RTH) se debe a una alteración genética causada por mutaciones en el gen del receptor de hormonas tiroideas, aunque no han podido ser identificadas en el 15% de las familias con fenotipo RTH ("RTH no TR"). En éstos se está investigando la posibilidad de mutaciones en algunos de los componentes que actúan directa o indirectamente con el receptor. La incidencia del síndrome RTH es desconocida. Bajo el punto de vista clínico el grado de extensión de los tejidos diana es variable, desde afectación generalizada a afectación fundamentalmente hipofisaria, lo que puede tener implicaciones terapéuticas.

Motivo de consulta:

Niña remitida a los 14 meses por elevación de hormonas tiroideas junto con estancamiento ponderal, hiperkinesia, sudoración excesiva, intolerancia al calor, insomnio, dentición acelerada, vómitos y deposiciones blandas ocasionales (descartada celiaquía, fibrosis quística y patologías malobstructivas e infecciosas en Gastroenterología).

Antecedentes:

Taquicardia en periodo fetal. Screening neonatal normal. Bronquitis de repetición. Resto sin interés.

Exploración física:

P:8,470(p10), T:73(p10). FC:130lpm. Piel caliente. No bocio. Resto exploración normal.

Exploraciones complementarias:

- FT3 13,12pg/ml, FT4 3,9pg/ml, TSH 6,59uUI/ml, Tioglobulina 159,1 ng/ml, anticuerpos negativos.
- Test de TRH: TSH basal 6,34uUI/ml, TSH 2ª muestra 57,08uUI/ml, TSH 3ª muestra 42,37uUI/ml.
- LH 0,36mU/ml, FSH 2,97mU/ml, ACTH 69pg/ml. PRL 15,27ng/ml, SHBG 209nmol/l.
- Ecografía tiroidea: normal.
- Edad ósea (14 meses): 2^{6/12}años. Última (7 años): 8^{9/12}a.
- PEATC: normales.
- ECG: ritmo sinusal a 130 lpm. Ecocardiograma normal.
- Estudio tiroideo a los progenitores: normal.
- RMN hipotálamo-hipofisaria: normal.
- DMO (2^{6/12}a): +3,71SDS. Última (7a): +2,03SDS

Evolución:

Se inicia tratamiento con Propranolol y Ácido triyodoacético (dosis inicial 10 mcg/kg/día), precisando modificaciones de dosis de ambos por efectos 2ºs: broncoespasmo (que requiere adicción de broncodilatadores), diarreas, insomnio e irritabilidad. En la actualidad con 7 años, lleva tratamiento con Ácido triyodoacético 90 mcg/8h (13,5 mcg/kg/día), Propranolol 12,5 mg/24h y Pericizina 3 gotas/noche (sin precisar cambios en los 2 últimos años). Bocio difuso desde los 3^{7/12}años.

Se ha realizado seguimiento neurocognitivo con evolución satisfactoria, salvo psicomotricidad fina. Último CI 100 (p10-25).

Estudio molecular de mutaciones en el gen del receptor de hormona tiroidea beta (exones 7,8,9,10 e isoforma Beta2): negativo.

Tabla 1. Evolución Función tiroidea, SHBG, edad ósea y Frecuencia Cardíaca.

	FT3(pg/ml)	FT4(pg/ml)	TSH(uUI/ml)	SHBG(nmol/l)	Edad ósea	FC
14 meses	9,65	3,79	8,09	209	2 ^{6/12} a	140
19 meses	9,31	3,49	5,76			130
21 meses	12,07	3,63	4,72			130
30 meses	13,17	3,91	4,87	137	5a	120
4 años		3,35	2,15	90,1	6a	120
5 años	7,83	3,02	3,38	106	6 ^{6/12} a	110
6 años	10,97	3,04	1,98		8a	90
7 ^{4/12} años	9,35	2,68	1,64	113	8 ^{8/12} a	100

P2/d2-023

GRAN BOCIO MULTINODULAR ASOCIADO A MUTACIÓN MONOALÉLICA EN EL GEN *DEHAL1*.

M. Torrabias Rodas, P. Ambrügger, C. Serra, F Autonnell, I. Roca, J.C. Moreno.

Servicio de Pediatría, Hospital General de Vic, Barcelona.

La deficiencia de la desyodasa de yodotirosinas (MIT y DIT) es una enfermedad recesiva que causa un hipotiroidismo infantil que puede no ser detectado en el despistaje neonatal de hipotiroidismo

congénito. El hipotiroidismo se debe a la falta de reciclaje del yodo contenido en las yodotirosinas, que se pierden por orina. Su base molecular son mutaciones bialélicas en el gen *DEHAL1*. En los años 70 se describieron bocios familiares con falta de desyodación de di-yodotirosina (^{131}I -DIT) cuya base genética no llegó a ser investigada.

Caso clínico:

Niña de 13 años procedente de una zona montañosa de Marruecos, con bocio de 3 años de evolución y desarrollo psicomotor normal. El bocio es de grandes dimensiones, multinodular y compresivo. Antecedentes de bocios de menor tamaño en su hermana de 7 años (eutiroides, con T3 elevada), su padre, abuela paterna y su hermana. No consanguinidad. Destaca una elevación leve de TSH (12,73 mU/L; n: 0,4-4,3), con LT4 disminuida (0,19 ng/dl; n: 0,7-1,9), T3 elevada (6,71 pg/ml; n: 1,8-4,6) y un marcado déficit de yodo (yoduria <8,3 mcg/24h; n: 25-450). La ecografía muestra un gran bocio multinodular (20x10x10 cm), hipervascularizado, que comprime tráquea. Los anticuerpos antitiroideos son negativos y el test de TRH es normal. La gammagrafía con ^{123}I muestra aumento de captación (34%) sin descarga de yodo. Recibe tratamiento con levotiroxina y suplementos orales de yodo, con normalización de la función tiroidea pero sin disminución significativa del bocio, que conduce a tiroidectomía total. La pieza quirúrgica muestra hiperplasia nodular con macrofolicúlos.

Material y Métodos:

Amplificación por PCR y secuenciación directa de los 6 exones del gen *DEHAL1* en el caso índice.

Resultados:

Se detecta una nueva mutación en heterocigosis en el exon 6 de *DEHAL1* que origina un cambio puntual del aminoácido ácido glutámico en posición 271 por una Lisina (E271K). Glu271 está conservado en vertebrados superiores, y se encuentra en la región catalítica del enzima *DEHAL1*, lo que sugiere un impacto funcional en la actividad proteica.

Conclusiones:

El pedigrí familiar y el carácter monoalélico y no-conservativo de la mutación sugieren una bociogénesis familiar dominante por alteración en *DEHAL1*, inédita a nivel genético.

P2/d2-024

TIROIDITIS AGUDA BACTERIANA, A PROPÓSITO DE UN CASO.

J. Cruz Rojo, J. Sánchez del Pozo, M.T. Santos-García Cuellar, M.E. Gallego Gómez.

Endocrinología Pediátrica, Hospital Doce de Octubre, Madrid.

Caso clínico:

Niña de 7 años y 5 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acude al hospital por un proceso catarral, con odinofagia, fiebre y aumento del tamaño cervical. El cuadro fue interpretado como una infección respiratoria de vías altas, pero 48 horas más tarde, comienza con dolor a la movilización del cuello y aumento de la fiebre. Se realizó una analítica (con datos de infección bacteriana); y una ecografía cervical que mostró un tiroides aumentado de tamaño a expensas del istmo y del lóbulo tiroideo derecho (LTD). Con el diagnóstico de *tiroiditis aguda bacteriana*, se inició tratamiento con antibioterapia sistémica (cefotaxima+cloxacilina). A pesar de esto 48 horas después, presenta empeoramiento clínico, se realiza un TAC cervical en el que se observa una colección de ecogenicidad mixta de 4x2x5 cm anterior al LTD, con extensión paratráquea y caudal hasta el tronco cervical braquiocefálico derecho y región retroesternal. Tras un intento de drenaje percutáneo, se realiza drenaje quirúrgico y se cambia la antibioterapia por cefotaxima+clindamicina. En el material purulento del absceso tiroideo se cultivó un *Streptococcus viridans*. Se descartó fístula del 4º arco branquial mediante esofagograma baritado. La niña recibió tratamiento antibiótico sistémico durante 28 días, y metimazol durante los primeros 5 días. El perfil tiroideo inicial muestra datos de hipertiroidismo primario (TSH 0,03 mU/ml; T4-Libre 2,8 ng/dl; T4-Total 20,3 mcg/dl; T3-Libre 4,1 pg/ml; T3-Total 141 ng/dl) que evolucionó a hipotiroidismo que precisó tratamiento con levotiroxina durante 6 meses. Actualmente está asintomática, y los análisis muestran una normofunción tiroidea sin datos de autoinmunidad antitiroidea.

Conclusión:

La tiroiditis aguda bacteriana es una patología *poco frecuente* en pediatría (hay unos 80 casos descritos en la literatura) que se debe sospechar ante cuadros febriles con aumento del tamaño cervical. Es importante el *diagnóstico rápido* ya que es una patología potencialmente letal. Se deben descartar fístulas de seno piriforme, sobre todo en las formas recurrentes.

Gónadas

P2/d2-025

TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG SIN SIGNOS DE PSEUDOPUBERTAD PRECOZ.

F. de la Vega Jiménez ⁽¹⁾, A.C. Barreda Bonis ⁽¹⁾, A. Oliver Iguacel ⁽¹⁾, M. Nistal Serrano ⁽²⁾, R. Gracia Bouthelier ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

Introducción

Se presenta un caso de tumor de células de Leydig (TCL) sin pseudopubertad precoz, si bien presenta signos de maduración puberal histológica.

Caso

Varón de 11 años y 7 meses remitido por su pediatra por asimetría testicular. Asintomático a lo largo de un año de seguimiento.

Antecedentes personales y familiares:

Sin interés. Exploración física: Peso: 47,6 kg (0,32 DE). Talla: 152,5 cm (0,49 DE). Buen estado general. No lesiones cutáneas. ACP normal. Abdomen: blando, depresible, no masas ni visceromegalias. Neurológico: normal. Desarrollo Puberal: Teste derecho 4 ml. Teste izquierdo 2 ml. No axilarquia ni pubarquía. No olor apocrino.

Exploraciones complementarias:

Hormonas: FSH: 1,28 mUI/ml LH: 0,82 mUI/mL Testosterona: 0,54 ng/ml

Marcadores tumorales:

β -HCG: <1 mUI/ml; α -feto-proteína: 2,66 ng/ml (normal 5-11). Edad ósea: 12 años 6 meses (edad cronológica: 12 años 3 meses)

Ecografía Doppler:

Teste derecho de 3,3 cc, presenta un nódulo sólido de 4,5 mm con borde hiperecogénico mal definido, rodeado de un área con ecogenicidad patológica. El nódulo presenta un marcado aumento de vascularización, sugestivo de proceso neoproliferativo. Teste izquierdo de 1,3 cc normal.

A los 12 años y 6 meses se realiza intervención quirúrgica con extirpación de la lesión.

Anatomía Patológica: se reconoce una proliferación de células de Leydig de amplios citoplasmas eosinófilos y núcleo vesiculoso que rechaza focalmente los tubos seminíferos, no obstante se observan en su interior tubos seminíferos con espermatogénesis. Alrededor de los nidos de células de Leydig existen tubos seminíferos con una maduración puberal avanzada, lo que contrasta con la maduración de los tubos seminíferos más periféricos sin maduración puberal. En el intersticio entre los tubos con maduración puberal se observan algunas células de Leydig de aspecto normal.

Conclusiones

TCL es un tumor infrecuente (<1%) que se asocia a pseudopubertad precoz en el 5% de los casos. Se han descrito otros tres casos similares al que presentamos. Conviene tener en cuenta esta excepción, ya que la ausencia de alteraciones endocrinas sugerentes de precocidad sexual no descarta el diagnóstico.

P2/d2-026

TESTOTOXICOSIS.

N. Villarreal Peña, P. Casano Sancho, R. Cardona Hernández, F. Rodríguez Hierro.

Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues LL., Barcelona.

Paciente de 30 meses remitido por aparición de vello púbico y erecciones matutinas con antecedente de macrogenitalismo desde el nacimiento, crecimiento acelerado en los últimos 6 meses.

Antecedentes personales:

Peso y longitud al nacimiento adecuados para la edad gestacional. Antecedentes familiares sin interés. Talla media parental de 1,77 cm.

En la exploración física:

Talla: 98,7 cm (+1,59 DE) Peso: 11.7 kg (-1.66 DE). Examen físico normal excepto macrogenitalismo: Longitud del pene > P90, con aumento del grosor, testes de 8 cm³ bilateral. Tanner: G3 P2 A1. Edad ósea: 3 años y 6 meses.

Análisis de laboratorio:

LH: < 0,07 U/L (Normalidad <5 U/L). FSH: 0,11 U/L (Normalidad <5 U/L). Testosterona: 210 ng/dl (Normalidad <25 ng/dl). Dehidroepiandrosterona-S: <0,41 umol/L (Normalidad <4,9 umol/L). Androstenediona: <1,1 nmol/L (Normalidad <4,4). SHBG: 33 nmol/L (27-129). 17-OH- progesterona: 3 nmol/L (0,3-2,4) con Test de ACTH (17-Hidroxiprogesterona): Normal. Beta gonadotropina coriónica: <1,2U/L Normalidad<1,2 U/L).

Ecografía testículo:

Normal.

Biopsia testicular:

Incremento en el número de células de Leydig respecto al esperado. No se identifican células atípicas.

Estudio genético:

(Amplificación del gen LHCGR- Receptor de hormona luteinizante / gonadotropina coriónica): Mutación en heterozigosis p.Met398Thr, en el gen LHCGR. Se confirma el diagnóstico de pubertad precoz periférica por Testotoxicosis.

Tratamiento:

Se inicia tratamiento con Anastrozol (Inhibidor de la aromatasas) 1 mg V.O. /día y Bicalutamida (Antandrogénico no esteroideo) 62 mg V.O. /día.

La Testotoxicosis es un trastorno autosómico dominante ligado a X secundario a una mutación del receptor de LH. Esta mutación causa una modificación de la Proteína G del receptor de LH gene-

rando un estímulo constante independiente de la presencia de LH, con producción autónoma por la célula de Leydig de testosterona y aromatización a estrógeno, acelerando el cierre epifisiario comprometiendo la talla final.

P2/d2-027

VARÓN DE 7 AÑOS CON MICROPENE Y ANOSMIA.

E. González Oliva, F. Aleixandre Blanquer, J. Jover Cerdá.

Endocrinología Infantil, Hospital General de Elda Virgen de la Salud, Alicante.

Introducción:

Presentamos un caso de hipogonadismo que desarrolló más tarde anosmia.

Material y Métodos:

Varón que ingresa a los 2 meses por ITU, apreciándose a la exploración micropene de 1,5 cm de longitud por 0,7 cm de diámetro, escroto y testículos hipoplásicos. Resto de exploración normal. No antecedente de hipoglucemia neonatal. Antecedentes familiares y personales sin interés.

Resultados:

Se realiza estudio de micropene con LH <0,1 UI/L, FSH 0,3 UI/L, testosterona < 0,02 ng/ml. Cariotipo 46 XY. Test de HCG: testosterona basal < 0,1 ng/ml, pico 0,64 ng/ml. Hormonas tiroideas y eco renal normales. Se diagnosticó provisionalmente de síndrome de testículos rudimentarios vs hipogonadismo hipogonadotrofo. A los 3 meses se inicia tratamiento con testosterona (25 mg cada 28 días 3 dosis) y a los 21 meses se somete a orquidopexia bilateral. A los 3 años se completa el estudio: RNM hipofisaria normal. LH < 0,1 UI/L, FSH 0,2 UI/L, testosterona < 0,02 ng/ml, Inhibina-B < 15 pg/ml. Insulina, IGF-I, tiroideas normales. A los 6 años se realiza test GnRH sin respuesta (LH basal < 0,1 UI/L, pico 0,36 UI/L, FSH basal 0,17 UI/L y pico 3,54 UI/L, testosterona 0,02 ng/ml). A los 7 años, ante nacimiento de una hermana, los padres detectan anosmia, por lo que a la sospecha de hipogonadismo hipogonadotrofo se asocia posible síndrome de Kallmann. Se solicita RNM bulbos olfatorios y genética para KAL-1 pendiente de resultado en el momento actual.

Conclusiones:

El síndrome de Kallmann es más prevalente en varones, siendo la forma esporádica más frecuente que la familiar. El 50% asocia criptorquidia, mientras que el micropene es poco frecuente (un 30% de micropenes neonatales acaban siendo HH). La RMN de bulbos olfatorios sólo encuentra hipopla-

sia/aplasia en un 25% de los casos. La secreción de GnRH está alterada, (un 84% no tiene pulsatilidad de LH). Existe relación entre el déficit de LH, el tamaño de los testículos y la respuesta de la LH.

Existen numerosas formas (recesiva ligada a X (KAL-1), AD (KAL-2), AR (KAL-3)). La mayoría de los hipogonadismos hipogonadotropos familiares son por genes autosómicos. La forma recesiva ligada al X es la menos frecuente.

P2/d2-028

VARÓN CON MACROGENITALISMO.

E. González Oliva, F. Aleixandre Blanquer, J. Jover Cerdá.

Endocrinología Infantil, Hospital General de Elda Virgen de la Salud, Alicante.

Introducción:

Presentamos un caso de macrogenitalismo en varón de 5 años.

Material y Métodos:

Varón de 5 años y medio que consulta por aumento del tamaño de los genitales externos de dos años de evolución, asociando en los últimos 6 meses vello pubiano y acné. Antecedentes familiares y personales sin interés. EF: 37,5 kg (> p97%), 131,2 cm (> p 95%). Talla diana: 178 cm (p 75%). Acné leve, P2, axilas lampiñas, testículos de 20 ml, pene 7 cm de longitud y 9 de perímetro. Resto normal

Resultados:

Edad ósea: 7 – 7,5 años. Testosterona 2,07 ng/ml, Test de GnRH: FSH basal 1,19 UI/L y pico 1,6 UI/L; LH basal 5,17 UI/L, pico 14,6 UI/L. LH/FSH= 9,6. RNM SNC: masa supraselar (6,3 cm) que se extiende por hipocampo y pedúnculo cerebral derecho, cuerpos amigdalinos, fórnices y ganglios basales derechos. No realce tras contraste ni focos de calcificación o hemorragia. Dilatación de ventrículos laterales sin signos de edema. Ante los hallazgos clínico-analíticos compatibles con pubertad precoz e imagen compatible de hamartoma hipotalámico como causa de la clínica, se inicia tratamiento con Decapeptyl 3,75 mcg cada 28 días, en espera de biopsia de la lesión (pendiente en el momento actual).

Conclusiones:

Mientras que en las mujeres el 95% de los casos de pubertad precoz central es idiopática, en varones el 60 - 80% son secundarios a tumor intracraneal, siendo el más frecuente el hamartoma hipotalámico, por lo que ante cualquier varón con clínica compatible de pubertad precoz central, debe realizarse estudio de imagen intracraneal. El hamartoma no implica cambios en pronóstico ni tratamiento, debiendo optarse por una actitud conservadora, por su limitado

crecimiento, los riesgos quirúrgicos y la posibilidad de seguimiento con métodos no invasivos. Nuestro paciente lleva 1 mes escaso de tratamiento, por lo que estamos pendientes de ver su evolución.

P2/d2-029

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA EN LACTANTE DE 4 MESES.

P. Méndez Pérez, S. Arias Castro, C. Surribas Muriello, M. Núñez Estévez, P. Hurtado Sendín, J. Arroyo Díez.

Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil, CH Infanta Cristina, Badajoz.

En las niñas la pubertad precoz de origen ovárico es muy rara, representando el 2% de los casos de pubertad precoz.

Presentamos el caso de una lactante de 4 meses que consulta porque desde hace 2 días la madre nota que mancha el pañal con sangre roja; también le llama la atención un aumento en el tamaño de las mamas desde hace aproximadamente una semana. Exploración al ingreso: BEG. Fenotipo normal. G-U: A1,P1,S botones mamarios bilaterales (1,5 cm.), ingurgitación mamaria. Escaso flujo blanquecino sobre labios menores e introito vaginal. Se observan restos de sangre clara en el pañal. P: 15Kg. (>P97) T: 84cm. (P97)

Ante la clínica de pubertad precoz se comienza estudio: Orina normal. Cortisol, ACTH, 17-OH-progesterona, DHEA-S, androstendiona: dentro de límites normales. FSH 0,15 mUI/ml, LH < 0,1 mUI/ml. Estradiol 44,5 pg/ml. α FP 2,5 ng/ml, β hCG < 2 mUI/ml, CEA 0,9 ng/ml, hormona antimülleriana 2 μ g/L, inhibina 90,6 pg/ml. Edad ósea adelantada (correspondiente a una niña de 2 años) Eco abdominal: En sitio teórico de ovario derecho, imagen sólida de 3x2cm, con áreas anecoicas en su interior sugestivas de necrosis. Compatible con tumor de la granulosa.

P2/d2-030

MENARQUIA PRECOZ CON ELEVACIÓN SÉRICA DE UN MARCADOR TUMORAL.

O. Pérez Rodríguez, D. López de Lara, S. Rueda Esteban, C. Gil López.

Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

Introducción:

La menarquia precoz simple es una forma de pubertad precoz incompleta, de buen pronóstico. Se diagnostica tras excluir otras patologías que justifiquen el sangrado. Los marcadores tumorales son sustancias producidas por células neoplásicas. Existen

falsos positivos en enfermedades no neoplásicas de los tejidos que los sintetizan. Ante elevaciones séricas procede discriminar. Sirven de ayuda la concentración inicial y los niveles posteriores.

Objetivo:

Describir una menarquia precoz simple con elevación del antígeno carbohidrato 19,9 (CA 19,9). Éste asciende en insuficiencia renal, hepatopatías colestásicas. Como marcador tumoral se aplica en tumores digestivos, neoplasias ováricas y algunos carcinomas pulmonares.

Material y Métodos:

Niña de 9 años, raza gitana, sin enfermedad conocida, con sangrado genital intermitente desde hace un mes. Dolor hipogástrico. Veinte meses antes sangró un día. No tratamientos farmacológicos, dermatológicos, introducción de objetos, sospecha de abuso sexual, sintomatología general. No aceleración de crecimiento. No antecedentes de pubertad precoz. Carcinoma colorrectal en ambas ramas familiares. Exploración: peso 22 Kg (<p3), talla 129,6 cm (p10, acorde talla genética), Tanner I, no virilización, no cuerpos extraños ni erosiones, genitales estrogenizados. Dos manchas café con leche en espalda. Ecografía abdominogenital: útero 4,5x1,1x2,5 cm; fina línea endometrial; cuerpo/cuello 2/1; ovarios 1cc, folículos 7-10 mm. Edad ósea 7,5 años. LH basal indetectable, pico 9,8 mUI/ml; FSH basal 4,7 mUI/ml, pico 20,6 mUI/ml, estradiol basal 16 pg/ml, pico 18 pg/ml, estrona basal 5,5 pg/ml. Resto (PRL, d4 androstendiona, testosterona libre, DHEAs, 17 hidroxiprogesterona, ACTH, cortisol, IGFI, IGFBP3 y tiroideas) normales. Función hepática y renal normales. Prealbúmina 16 mg/dl. Serie ósea normal. Anticuerpos celiaquía negativos, ionotest patológico (82 meq/l). Estudio genético fibrosis quística negativo. Marcadores séricos β HCG, alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario, CA125 y hormona antimülleriana negativos. Elevación persistente CA 19,9 (62,3U/ml, normal <35). Dados los antecedentes de patología oncológica gastrointestinal, positividad persistente del marcador y disponibilidad de la técnica se realizó PET-TAC informado de enfermedad maligna macroscópica activa ausente; captación benigna-inflamatoria gástrica. Pendiente endoscopia.

Conclusión:

Un marcador tumoral elevado en el contexto de un cuadro clínico en cuyo diagnóstico diferencial hay patologías neoplásicas puede condicionar la realización de más pruebas diagnósticas y contribuir a aumentar la ansiedad mientras se discrimina entre "falso positivo" y positivo real.

P2/d2-031

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL SECUNDARIA A HIDROCEFALIA CONGÉNITA. DISCUSIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

A. Mesas Aróstegui, R. Hoyos Gurrea, R. Briones Pascual, J.D. Abril Rodríguez, J.L. Barrionuevo Porras.

Endocrinología Pediátrica y Dismorfología, Hospital Universitario Materno-Infantil Virgen de la Nieves, Granada.

Introducción:

La Pubertad Precoz Central (PPC) de origen orgánico en niñas representa sólo un 5-10% de los casos. Entre las causas descritas se encuentra la hidrocefalia, asociada o no a mielomeningocele.

Caso clínico:

Niña de 6,9 años de edad, derivada para estudio de telarquia bilateral de 3 meses de evolución, asociando aparición en el mes previo de caracteres sexuales secundarios (pubarquia, acné facial y olor apocrino)

Antecedentes familiares:

- Madre con menarquia a los 11 años; algunos familiares afectos de síndrome de Lynch.
- Padre desarrollo puberal normal.
- Un hermano de 2 años, sano.

Antecedentes personales:

Diagnosticada prenatalmente de hidrocefalia congénita por estenosis del acueducto de Silvio, portadora desde periodo neonatal de válvula de derivación ventrículo-peritoneal, precisando recambio en 2 ocasiones por mal funcionamiento.

Examen físico:

Peso: 29,6 kg (+1,06 DE). Talla: 129 cm (+1,57 DE), PC: 52,3 cm (+0,72 DE).
Proporciones armónicas. Constitución leptosómica, sin dismorfias. Tanner II (S2P2A1).

Pruebas complementarias:

- Test de LHRH: pico LH 34.78 mUI/ml, cociente LH/FSH 3.00.
- Edad ósea: 8.8 años (Greulich&Pyle)
- Resonancia magnética cerebral: mínima dilatación de ventrículos laterales con estenosis del acueducto de Silvio. Región hipofiso-hipotalámica sin hallazgos de interés.
- Ecografía pélvica: útero sin línea endometrial; relación cuerpo-cuello 1:1,5; volumen ovárico: derecho 2,1 cc, izquierdo 1,7 cc.
- Resto de pruebas complementarias: normales.

Evolución:

A los 4 meses se constata evolución rápidamente progresiva del cuadro y deterioro del pronóstico de talla adulta (método de Bayley-Pinneau), por lo que

se instaura frenación con triptorelina (100 mcg/kg/dosis, cada 28 días), mantenido hasta la fecha y con seguimiento satisfactorio.

Comentario:

Aunque la frecuencia de PPC secundaria a alteraciones neurológicas es mayor en pacientes de menos de 4 años, también puede presentarse a edades más tardías, como el caso expuesto. Por tanto, sería recomendable vigilar más estrechamente la aparición de signos puberales en estos pacientes.

P2/d2-032

PUBERTAD PRECOZ EN EL VARÓN.

G. Grau Bolado ⁽¹⁾, L. Herrero García ⁽¹⁾, A. Vela Desojo ⁽¹⁾, A. Ureberuaga Pascual ⁽²⁾, L. Castaño González ⁽³⁾, I. Rica Etxebarria ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Infantil, ⁽²⁾ Hospital de Cruces, ⁽³⁾ Barakaldo.

La incidencia de pubertad precoz (PP) se calcula en 1/5.000-10.000, con predominio en el sexo femenino (relación 20/1). En niñas el 98% de los casos son PP centrales (PPC) siendo un 75-90% idiopáticas. En niños hasta un 50% tienen una causa orgánica. Existen pocos estudios epidemiológicos que aborden la PP masculina debido a su escasa incidencia.

Objetivos:

- Conocer la incidencia de PP en el varón en nuestro medio.
- Describir la etiología relacionada con esta enfermedad.

Pacientes y Métodos:

Estudio de los niños diagnosticados de PP en un hospital terciario entre 1998 y 2008. La población de referencia incluye las comarcas de Ezkerralde-Enkartergui y Uribeacosta con una población de 370.000 hab., (datos EUSTAT 2006; 14% menores de 15 años). En base a este registro hemos calculado la incidencia de esta patología. Además aportamos una descripción clínica exhaustiva de los casos.

Resultados:

La incidencia de PP masculina en la población pediátrica encontrada es 0,7/100.000/año. Se diagnosticaron 3 pacientes. En todos existía una patología orgánica grave subyacente:

Pacientes	I	II	III
Edad inicio	8 años	3 años	8,5 años
Edad diagnóstico	9 años	3 años	9 años
Ant. familiares	No	PP paterna	No
Tanner	IV-V	II	IV-V
Talla (SDS)	+2,1	+2	+2,2
Edad ósea	14 años	6 años	14 años
Testosterona (ng/dl)	489	464	2158,4
FSH (mU/ml)	3	<1,5	<1,5
LH (mU/ml)	2,6	<1,5	<1,5
β-hCG (mU/ml)	<5	<5	227,9
RM	T. Supraselar	No	Lesión pineal
Diagnóstico	Astrocitoma	Testotoxicosis	Coriocarcinoma
Tratamiento	Cirugía	Ketokonazol	QT+RT

El mecanismo patogénico desencadenante difiere en cada caso: el astrocitoma desencadenó una PPC de rápida evolución por una distorsión del espacio intracraneal; la testotoxicosis por una mutación heredada "activante" en el receptor de la LH; el coriocarcinoma pineal desencadenó una PP periférica por estímulo testicular de la β -hCG y posteriormente, a pesar del tratamiento etiológico, una PPC secundaria a la impregnación esteroidea hipotalámica.

Comentarios:

- La incidencia de PP en el varón en nuestro medio es baja pero todos los casos detectados han sido secundarios a una patología orgánica grave.
- Todo niño con una PPC, ó con una PPP no aclarada debe hacernos pensar en una posible lesión a nivel de SNC.

P2/d2-033

PACIENTES CON MOSAICISMO 46XY/45X0.

M.C. de Mingo Alemany, S. León Cariñena, F. Moreno Macián, L. Garzón Lorenzo, V. Albiach Mesado.

Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil La Fe, Valencia.

Introducción:

Se estima que el mosaicismo 46XY/45X0 tiene una incidencia de 1,7/10.000 amniocentesis practicadas. La expresividad fenotípica es variable. El 90% de los diagnosticados prenatalmente tienen fenotipo masculino normal. Aquellos diagnosticados tras el nacimiento muestran una amplia variabilidad fenotípica que abarca desde distintos grados de ambigüedad genital, hasta genitales masculinos o femeninos normales. Pueden asociar talla baja así como otros estigmas turnerianos.

Material y Métodos:

Presentamos tres pacientes diagnosticados de mosaicismo 45 X0/46 XY, cuyas características se resumen en la siguiente Tabla:

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Edad actual	7 años	1 año	1,7 años
Diagnóstico	Prenatal	Prenatal	Postnatal
Cariotipo en sangre periférica	46 XY (55)* / 45 X0 (22)	46 XY (52) / 45X0(3)	46XY (30) / 45 X0 (16)
Genitales externos	Masculinos normales	Masculinos normales	Ambiguos
Sexo atribuido	Masculino	Masculino	Masculino
Ecografía abdomino-pélvica y escrotal	Normal	Normal	Teste derecho en canal inguinal, no se identifica el izquierdo.
Cistografía y genitografía			Estructuras mullerianas
Talla actual (cm)	117 cm (p25, -0.7 SDS)	72.7 cm (p6, -1.51 SDS)	76.5 cm (p0.14, -2.98 SDS)

*(...) N° metafases.

A los tres pacientes se les ha realizado estudio analítico con gonadotropinas, testosterona, androstendiona

y función tiroidea, que ha sido normal. Se han determinado marcadores tumorales (β hCG y α -fetoproteína) con resultado negativo. Ninguno de los pacientes presenta otras malformaciones asociadas.

Discusión:

El riesgo aumentado de tumor gonadal no se limita a los pacientes con genitales ambiguos. Aquellos con gónadas disgenéticas tienen una mayor probabilidad de presentar gonadoblastomas u otros tumores, como disgerminomas, sobre todo a partir de la edad puberal.

Está bien documentado que en estos pacientes, las gónadas que no pueden ser descendidas a escroto deben ser extirpadas, pero no hay consenso sobre la necesidad de una gonadectomía profiláctica cuando las gónadas se localizan en escroto ni sobre el momento en que debería llevarse a cabo. Consideramos importante el seguimiento de estos pacientes por la posibilidad de malignización gonadal y porque pueden asociar talla baja, alteración del desarrollo puberal e infertilidad.

P2/d2-034

HIPERTROFIA DE CLÍTORIS EN GRANDES PRE-MATURAS.

A. Vela de Sojo, N. Olabarrieta Hoyos, L. Santos-Díez Vázquez, S. Ansó Olivan, A. Aguayo Calcena, G. Rica Etxebarria.

Endocrinología Infantil y Neonatología, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

Trabajo parcialmente financiado por la Fundación Ikertu.

Introducción:

El 1º diagnóstico de una recién nacida con clitoromegalia es la hiperplasia suprarrenal, pero hay otros a tener en cuenta.

Presentamos 3 grandes prematuras con hipertrofia de clítoris.

Paciente 1.

Antecedentes personales:

Parto vaginal a las 23 semanas. PN en p75; LN en p10-p50. Exploración normal.

A los 3 meses: Clítoris de 1 cm, resto sin hallazgos. Exploraciones complementarias: Cariotipo 46XX.

Eco abdominal: normal para la edad.

Tabla 1. Analítica hormonal: Hormonas suprarrenales normales.

	3m 15d	4m	4m 15d	5m 15d	7m 15d
TESTOSTERONA (ng/dl)	126	85	69'2	69'1	<10
LH (mU/ml)	45'6	27'5	17	9'1	<1'50
FSH (mU/ml)	135'4	65'6	39'3	13'5	2'2

Paciente 2

Antecedentes personales:

Cesárea a las 26 semanas. PN en p50-p25; LN: p10-p3;. Exploración normal.

A los 50 días: Hipertrofia de clítoris. Resto normal.

Tabla 2. Analítica hormonal: Hormonas suprarrenales normales.

	2m 15d	3m 15d	4m	6m
TESTOSTERONA (ng/dl)	107.5	107.7	87.7	13.7

Paciente 3

Antecedentes personales:

Parto a las 28 semanas. PN en p10-p25; LN:entre p25-50;PC entre p10-p25. Exploración anodina.

A los 45 días: se detecta la hipertrofia de clítoris.

Exploraciones complementarias:

Cariotipo 46XX.

Eco abdominal: normal para edad.

Tabla 3. Evolutivo. Analítica hormonal: Hormonas suprarrenales normales.

	1m 15d	2m	3m	5m
TESTOSTERONA (ng/dl)	72.5	57.2	11.7	<10

Posibilidades diagnósticas planteables:

1. Diferente comportamiento de las gonadotropinas en grandes prematuras:

En niñas sanas a término en los 6 primeros meses hay un aumento fisiológico de gonadotropinas, pero en nuestra casuística (n:27) los valores de FSH (mU/ml) fueron: media: 6,6 (r: 0,0-36,7) y los de LH (mU/ml): media:0,3 (r: 0,0-2,4). Dichos valores son mucho menores que los valores que presentaba la paciente 1.

2. Intoxicación accidental de testosterona tópica.

3. Déficit de aromatasa. Poco probable ya que un hermano no presentó clínica y aparentemente la clínica fue de inicio tardío.

Comentarios:

1. Creemos necesario el estudio analítico tanto de gonadotropinas como de testosterona en grandes prematuras para conocer su comportamiento. El aumento tan elevado de los niveles de LH podrían contribuir a elevación de los niveles de testosterona de forma transitoria en estas pacientes

2. Será importante controlar a estas pacientes en la época peripuberal.

P2/d2-035

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA EN UN VARÓN PREESCOLAR POR TESTOTOXICOSIS.

E. García García ⁽¹⁾, G. Pérez-Nanclares ⁽²⁾, G. Pérez de Nanclares ⁽²⁾, L. Castaño ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁽²⁾ Grupo de Investigación en Endocrinología, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, Vizcaya.

Introducción.

La testotoxicosis es una forma de pubertad precoz en el varón independiente de gonadotropinas y causada por mutaciones activantes en heterocigosis del gen que codifica para el receptor LH/GCH y que cursa con función de células de Leydig autónoma. Además de una aceleración de los caracteres sexuales secundarios, se presenta con talla y maduración ósea aceleradas que comprometen la talla adulta.

Objetivo.

Descripción clínica y hormonal de un caso de testotoxicosis en el que se demuestra una mutación en el receptor LH/HCG.

Caso clínico.

Varón de 5 años sin antecedentes familiares ni personales de interés que consulta por hipercrecimiento (velocidad de crecimiento de 16 cm/año) y signos de desarrollo puberal (crecimiento testicular bilateral y del pene, pubarquia y desarrollo muscular) desde los 3,5 años, y con una edad ósea de 10 años. Testosterona total de 10 nmol/L (nivel puberal > 0,9) y gonadotropinas basales prepuberales que no responden al estímulo con leuprolide (pico de FSH 2,3 y de LH 0,7 UI/L). Tras instaurar tratamiento con ketoconazol oral a 10 mg/kg/día, la testosterona total desciende a un nivel prepuberal (0,2 nmol/L). A los 4 meses de inicio del tratamiento mantiene una velocidad de crecimiento aumentada (9 cm/año) y frecuentes erecciones, constatándose de nuevo una testosterona a 9,7 nmol/L, que baja sólo a 5,6 al aumentar la dosis de ketoconazol a 20 mg/kg/día. Se repite estímulo con leuprolide con pico de FSH de 7,7 y de LH 28,5 de UI/L, asociando al tratamiento triptorelina y consiguiendo volver la testosterona a rango prepuberal (0,4 nmol/L). El estudio por secuenciación del gen del receptor de la LH demuestra una mutación de novo en heterocigosis Met398Thr confirmando el diagnóstico de testotoxicosis.

Comentarios.

La testotoxicosis produce una pubertad precoz periférica abrupta por activación del receptor de la LH/HCG. Un retraso en el diagnóstico puede asociarse a una gran aceleración ósea que compromete la talla adulta. El estudio del gen que codifica el receptor LH/HCG permite confirmar el diagnóstico. El ketoconazol normaliza la producción de testosterona en estos niños. El desencadenamiento inmediato de una pubertad precoz central requiere asociar al tratamiento inhibidores de las gonadotropinas.

P2/d2-036

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS CONSULTAS POR GINECOMASTIA EN LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS.

A. Rodríguez Estévez, I. Díez López, A. Sarasua Miranda.

Endocrinología Pediátrica, Hospital de Txagorritxu, Vitoria.

Introducción:

Ginecomastia (tejido glandular mamario >0,5 cm) en varón. Diferenciar ginecomastia prepuberal más rara (evaluación urgente) de la puberal, con frecuencia fisiológica.

Material y Métodos:

Estudio retrospectivo 35 niños varones (10 prepúberes y 25 púberes) que consultan por ginecomastia. Evaluamos peso, talla, IMC (obesidad si >2DE), volumen testicular (ml), diámetro de ginecomastia en cm y AF paternos de ginecomastia. 15/35 presentaban obesidad, diagnóstico pseudoginecomastia. En 17/35 con ginecomastia verdadera prepuberal y/o macromastia (>4 cm) se realizó cariotipo y estudio hormonal. Estadística: T para muestras independientes con significación $p < .005$.

Resultados:

Características ginecomastias verdaderas:

Tabla 1

	n	Edx*	AF+	Tes(ml)	Gin(cm)**	Gbil	IMC***	Tmx	Cir
Prepuber	9	6,6±4,0	2	2±0	2,8±0,9	4	15,7±1,1	2	3
Púber	8	12,9±0,5	2	15±4	5,8±2,3	5	21,9±2,1	0	1

Ginecomastia Bilateral: Gbil; Tamoxifen: Tmx; Cirugía= Cir

*.000; **.003; ***.000

Tabla 2

	n	FSH*	LH**	Test***	Estro	Prol
Prepuber	9	1,3±0,6	0,9±1,6	0,1±0,2	15,9±9,4	13,9±6,9
Púber	8	4,1±3,1	2,4±0,9	2,7±1,6	15,8±7,7	17,7±14,4

Estro=Estrona; Prol=Prolactina

*.018; **.002; ***.001

Todos cariotipos 46 XY, LH, FSH, testosterona, β -hCG y estrona normales. *Grupo puberal*, 1/8 PRL 49,3 ng/ml, se normaliza; 1/8 hipotiroidismo subclínico (TSH 6,3 mU/ml) con AF hipotiroidismo subclínico; 1/9 AP fenotiacinas por epilepsia. Evolución: 50% regresa y 50% progresa; 1/8 cirugía. *Grupo prepuberal*, 1/9 micropene (sin AF), 1/9 DHEA-S 7,8 mcg/ml (17OH-Progesterona 1,25 ng/ml). Evolución: 2 tratamiento con tamoxifen, 3 cirurgías, 4 regresa. Tamoxifen 6 meses a 3 y 4 años de evolución. Uno, disminución de ginecomastia 50% y otro sin cambios. *Grupo obesos* (18/35): anomalías genitales asociadas (3/18 criptorquidia, 1/18 hipospadias y 1/18 micropene); dos (inicio prepuberal) refieren ingesta de fármacos omeprazol y ra-

nitidina con mejoría al retirar el fármaco. Evolución favorable en 60% al perder peso. *Diagnósticos en grupo total* (n=35): Pseudoginecomastia 51,5%, Ginecomastia Inducida por Fármacos 3%, Ginecomastia Puberal Transitoria 11,5%, Ginecomastia Idiopática 34%

Conclusiones:

El diagnóstico etiológico de GV sigue siendo un reto. AF Ginecomastia frecuentes 23,5%. Si progresan, el tratamiento definitivo es la cirugía; si fármacos, instauración precoz antes de fibrosis.

P2/d2-037

MICROCALCIFICACIONES TESTICULARES EN PEDIATRÍA. UNA PATOLOGÍA INFRECIENTE A TENER EN CUENTA.

I. Díez López, A. Rodríguez Estévez, A. Sarasua Miranda, A. Marí Gonzalo, A. Gamarra Cabrerizo.

Servicio de Pediatría y Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital de Txagorritxu, Vitoria.

Hallazgo relativamente frecuente en pacientes adultos afectos de infertilidad o patología testicular crónica en ECOs de control. Excepcional en población pediátrica. Hay serie de 119 y otra de 29 casos descritos en EE.UU. (*Jour Urol* 1998;Vol 160:1151-4), 6 en una serie europea (*Eur Radiolog* 1999;(9):940-4) España: 4 pacientes en el Hospital de la Fe de Valencia (*Radiología* 2002;44(7):314-318). El 50% de estos pacientes presentan un síndrome de Klinefelter (47 XXY). 1/4 pueden asociar tumores testiculares tipo gonadoblastomas o tumores de las células de Leydig. Se aconseja un seguimiento estrecho mediante controles de marcadores tipo β -HCG y α -FP y ECOs seriadas. Otras patologías asociadas que se pueden presentar: dolor testicular, varicocele, displasia ureterales.

Presentamos 4 casos clínicos en seguimiento en nuestro Servicio.

Se presentan fotografías de los pacientes y de las ECOs testiculares.

Caso 1:

Varón de 9 años 6 m. que consulta por obesidad. Testes de 6 ml y de consistencia discretamente firme. No varicocele. *Eco testicular*: Microcalcificaciones bilaterales Cariotipo 46 XY. Inhibina 83 pg/ml (VN 80-300) FSH: 1,9 LH: 1,0 Testo: 0,13 B-HCG: 0,6 α -FP: 1,2.

Caso 2:

Varón de 11 años 6 m. por testes pequeños. Escroto hipoplásico. *Eco testicular*: Microcalcificaciones bilaterales Cariotipo 46 XY. Inhibina 42 pg/ml.

Caso 3:

Varón de 10 años 8 m. por dolor testicular. Testes pequeños, de consistencia algo firme y de 1,5 ml. *Eco testicular*: Microcalcificaciones bilaterales: Cariotipo 46 XY. Inhibina 118 pg/ml (VN 80-300) FSH: 3,2 LH: 5,2 Testo: 0,4 B-HCG: 0,6 a-FP: 0,8.

Caso 4:

Varón de 2 años 9 m. *Eco testicular*: Microcalcificaciones bilaterales: Cariotipo 46 XY. Inhibina <15 pg/ml (VN 80-300) FSH: 0,6 LH: 0,1 Testo: <0,05 B-HCG: <0,6 a-FP: <0,8.

Conclusiones:

Las calcificaciones testiculares múltiples y bilaterales en pediatría son excepcionales, pero de importancia posible evolutiva (tumoral e infertilidad). El riesgo de incidencia (OR) de cáncer testicular es 80 veces superior en pacientes con microcalcificaciones *versus* los que no presentan (5,8% vs 0,73%). Es por ello que en estos pacientes se recomienda (*up to date* Nov 09) un seguimiento estrecho mediante autoexploración, control clínico y analítico (B-HCG); y posibilidad de ECO testicular ante sospecha de masa testicular.

P2/d2-038

GINECOMASTIA PATOLÓGICA EN PACIENTE CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS.

R. Hoyos Gurrea ⁽¹⁾, A. Mesas Arostegui ⁽¹⁾, R. Briones Pascual ⁽¹⁾, J.L. Barrionuevo Porras ⁽¹⁾, A. Concha López ⁽²⁾, C. García López ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Materno-Infantil Virgen de la Nieves, Granada.

Introducción:

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es un desorden autosómico dominante poco frecuente, caracterizado por la asociación de poliposis intestinal, pigmentación mucocutánea y predisposición a procesos tumorales. La ginecomastia es una de las manifestaciones descritas en pacientes que desarrollan tumores testiculares de células de Sertoli (TCS) productores de estradiol.

Caso clínico:

Varón de 7,5 años derivado para estudio de ginecomastia de 4 meses de evolución.

Antecedentes familiares:

Padres sanos, desarrollo puberal normal. Madre con lesiones hiperpigmentadas en labio inferior. Dos hermanos sanos. Abuelo materno fallecido por cáncer de colon.

Antecedentes personales: sin interés.

Examen físico:

Peso: 20,4 kg (-0,71 DE). Talla: 120,5 cm (+0,38 DE). Talla diana: 171.05 ± 5 cm (-0,98 DE). Ginecomastia bilateral de 5 cm de diámetro; Tanner II (G2P1A1), testes de 5 ml, sin masas palpables. Máculas hiperpigmentadas en labio inferior.

Pruebas complementarias iniciales:

FSH 0,11 mUI/mL (VN: 1,50-5,84), LH 0,12 mUI/mL (VN: 1,08-1,34), Estradiol 46,60 pg/mL (VN 10,00-30,00), Prolactina 3,49 ng/mL (VN: 3,00-17,00). Testosterona total 0.17 ng/mL (VN: 0,10-0,20). TSH 1,85 mUI/mL (VN: 0,26-5,00), fT4 1,01 ng/dL (VN: 0,65-1,90). Testosterona libre 0.04 pg/ml (VN: 0,05-5,00), 17OHP 0,76 ng/mL (VN: 0,05-1,70), DHEA-S 200 ng/mL (VN: 100-800). Δ4Androstendiona 0,52 ng/mL (VN: 0,10-2,40). Cortisol basal 134 ng/mL (VN: 50-250), ACTH basal 12 pg/mL (VN: 10-60)

Test de LHRH: no activación del eje hipofisogonadal.

Beta-hCG y alfafetoproteína: normales.

Edad ósea: 9 años

Eco testicular: microlitiasis bilateral, sin masas aparentes.

RNM abdomino-pélvica: sin hallazgos patológicos.

Evolución:

Ante sospecha de SPJ y el inicio de una pubertad precoz periférica se realiza biopsia testicular, confirmando un TCS intratubular de células grandes. En última visita (EC 8,5 años) se observa aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea (12 años). Se plantea tratamiento con inhibidores de la aromatasa.

Comentario:

Las manifestaciones de los TCS en los pacientes afectados de SPJ parecen deberse a una alta actividad aromatasa. La precocidad sexual es un hallazgo poco común. La actitud inicial debe ser conservadora, con seguimiento ecográfico, dado el curso benigno de esta variedad tumoral.

Suprarrenales

P2/d2-039

HIPERPLASIA LIPOIDEA ADRENAL CONGÉNITA. TALLA FINAL ALCANZADA.

A. Escribano Muñoz, J.M. Martos Tello, A. Gutiérrez Macías.

Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción:

Descrita por primera vez en 1955, está producida por mutaciones en el gen de la proteína StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*) localizado en el cromosoma 8p11.2. Su alteración bloquea el transporte de colesterol entre las membranas externa-interna de la mitocondria a nivel suprarrenal y gonadal, impidiendo su conversión en pregnenolona al inicio de la esteroidogénesis y favoreciendo el acúmulo de lípidos en dichos tejidos. Esto provoca insuficiencia suprarrenal y fenotipo invariablemente femenino.

Caso clínico:

Primer hijo de padres jóvenes sanos, sin incidencias durante la gestación, que ingresa a los 17 días de vida por deshidratación grave con parada cardiorrespiratoria. En la exploración destacaba hiperpigmentación cutánea y clitoris levemente hipertrofico con genitales externos femeninos. Entre los estudios realizados destacan: ACTH >1.500pg/ml, Na 97mEq/L, K 7mEq/L, ARP 97,8mUI/ml, andrógenos basales bajos, test de HCG sin respuesta, cariotipo 46XY; ecografía y RMN: no visualizan genitales internos; genitografía: meato uretral y pseudovagina. Inicialmente se discutieron varios diagnósticos, dada la escasa frecuencia de esta patología, pero el estudio genético confirmó la existencia de una mutación en heterozigosis: IVS1 + 1G>T (en alelo materno). A pesar del tratamiento la evolución ha sido tórpida, con ingresos frecuentes por descompensaciones y vómitos, habiéndose diagnosticado además gastritis por *Helicobacter pylori* en 2006. A los 4 años de edad se realizó laparoscopia y se extirparon gónadas de aspecto testicular en orificios inguinales. En el estudio histológico presentaba degeneración de células de Leydig con vacuolas y citoplasma xantomatoso. No había derivados wolffianos. En noviembre de 2007 (12 años) se inició feminización con estrógenos y actualmente presenta telarquia 4, axilarquia 2-3 y P1. Ha alcanzado una talla final de 147,2 cm, dentro de su talla diana y tiene un retraso cognitivo significativo.

Comentarios:

El déficit de proteína StAR es difícil de diagnosticar -existen muy pocos casos- y se acompañaba de alta mortalidad. Este caso es de difícil manejo y ha presentado numerosas descompensaciones, pero su crecimiento ha sido adecuado. Diversos autores apuntan a la gravedad del debut de la enfermedad y al acúmulo de colesterol a nivel neurológico como causa del deterioro cognitivo que con frecuencia presentan estos pacientes.

P2/d2-040

CARCINOMA SUPRARRENAL VIRILIZANTE.

J.M. Martos Tello, A. Galera Miñarro, A. Escribano Muñoz, A. Gutiérrez Macías.

Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción

Los tumores de corteza suprarrenal son raros, más frecuentes en niñas con una edad al diagnóstico de 3,2 años. Al contrario de lo que ocurre en adultos se trata de tumores funcionantes que dan lugar a una clínica heterogénea. Presentamos un caso típico de esta patología.

Caso clínico

Preescolar de 2 años, ♀, remitida por pubarquia y aumento del tamaño del clitoris, este último percibido por los padres desde hacía 4 meses.

Antecedentes

Madre y padre sanos, consanguíneos; primos hermanos. Origen magrebí. Abuela materna fallecida de cáncer de mama a los 40 años. GAV1-0-1. Embarazo y parto sin incidencias, peso al nacimiento 2.660g.

Exploración física

Peso 13 Kg (P75), Talla 88,8 (P50-55cm), TA 104/46 mm/Hg. Coloración racial. Mancha hipocrómica en muslo izquierdo. Manchas hipocrómicas en espalda y muslo derecho. Labios menores fusionados, clitoris peneano de 2,5 cm con capuchón de glándula. Resto de exploración sin hallazgos relevantes.

Exploraciones complementarias

Estudio hormonal: ACTH 35 pg/ml, Cortisol basal 9,7 ng/ml, Testosterona total: 5,11 ng/ml δ 4-androstendiona 1,4 ng/ml, DHEAS 342 mcg/ml, 17OHP 2,2 ng/ml, ARP 1,3 ng/ml 7h SHBG 51 nmol/l, FSH 0,3 mUI/ml, LH 0,1 mUI/ml.

Marcadores tumorales: β HCG 0U/L, α -fetoproteína: 7 ng/ml.

Cariotipo de alta resolución en sangre periférica: 46 XX normal.

Ecografía pélvica: pielectasia izquierda, útero con evidencia de línea endometrial, ovarios sin alteraciones.

RM abdomino-pélvica: nódulo suprarrenal izquierdo de bordes lobulados que se realza en la periferia con el contraste. Adenias inguinales.

AngioTC: masa lobulada en suprarrenal izquierda junto a cola del páncreas y vena esplénica.

Anatomía patológica: compatible con carcinoma suprarrenal con sobreexpresión de p53.

Evolución

Resección de masa suprarrenal, complicación con trombosis de vena renal izquierda. Reintervención.

Como secuela: anulación funcional del riñón izquierdo.

Discusión

Presentamos este caso acompañado de iconografía y comparado con la bibliografía revisada. Pretendemos hacer hincapié en la importancia del diagnóstico de sospecha de esta patología ante el hallazgo de virilización de inicio postnatal.

P2/d2-041

ASOCIACIÓN DE TUMORES EN UN PACIENTE AFECTO DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA.

C. Sánchez Garre ⁽¹⁾, S. Grau Montero ⁽¹⁾, M. Rodríguez ⁽¹⁾, L. Fernández ⁽²⁾, A. Arcusa ⁽²⁾, M.V. Marcos ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾ Servicio de Oncología, Hospital de Terrassa, Consorcio Sanitario de Terrassa, Barcelona.

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) engloba un conjunto de enfermedades genéticas de la estereoidogénesis suprarrenal. El déficit de 21 hidroxilasa es la causa más frecuente de HSC y es debido a mutaciones del gen CYP21B localizado en el cromosoma 6.

Los pacientes con HSC pueden presentar complicaciones a largo plazo, entre ellas el desarrollo de tumores. Los más frecuentemente descritos son los tumores testiculares derivados de restos adrenales. También se han descrito otros tipos tumorales y en otras localizaciones, entre ellos tumor de células de Leydig, neuroblastoma, meningioma, mielolipoma y linfoma.

Presentamos un paciente con HSC que en la etapa adulta desarrolló un sarcoma de células granulares y un tumor testicular bilateral de restos adrenales.

Caso clínico

Paciente diagnosticado a los 5 años de edad de HSC por déficit de 21 hidroxilasa, con dos mutaciones en heterozigosis: Val281Leu e Intrón 2. Desde el diagnóstico recibió tratamiento con glucocorticoides, y posteriormente con análogos de GnRH por pubertad precoz con mal pronóstico de talla. Talla definitiva 166 cm. A los 19 años desarrolló un tumor en muslo izquierdo diagnosticado de sarcoma de células granulares estadio IV, que precisó tratamiento quirúrgico y quimioterápico. A los 27 años presentó una tumefacción no dolorosa en testículo izquierdo, con palpación de un nódulo en el mismo y un teste derecho hipotrófico. Con la sospecha de tumor testicular de células de Leydig se realizó orquiectomía derecha y tumorectomía izquierda.

El diagnóstico anatomopatológico fue de tumor de restos adrenales.

Conclusiones

Las complicaciones que pueden presentar los pacientes diagnosticados de HSC en la edad pediátrica obliga a un estricto seguimiento de por vida. En la bibliografía hay descritos pacientes con HSC que, como en este caso, desarrollaron dos tipos diferentes de tumores. La etiopatogenia de estos tumores y su relación con la HSC es desconocida y se han planteado dos hipótesis: la hiperestimulación hormonal y alteraciones genéticas en el cromosoma 6.

El mal control hormonal de este paciente durante los primeros años de vida podría haber contribuido al desarrollo del tumor testicular.

P2/d2-042

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LOS NIVELES ELEVADOS DE 17 OH PROGESTERONA (17OHP) DETERMINADOS EN LA PRUEBA DEL TALÓN EN EL RN DE MUY BAJO PESO (RNMBP): ¿INMADUREZ O INSUFICIENCIA SUPRARRENAL?

J.I. Perales Martínez, J.I. Labarta Aizpún, Y. González Irazábal, A. de Arriba Muñoz, S. Congost Marín, S. Rite Gracia, A. Romo Montejo, E. Mayayo Dehesa, A. Ferrández Longás.

Servicio de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Miguel Servet, Zaragoza.

Los RN prematuros pueden asociar una insuficiencia suprarrenal parcial transitoria. Los niveles de 17OHP son muy variables en los RNMBP; aquellos RN con niveles elevados presentarían un mayor grado de inmadurez / insuficiencia suprarrenal de significado clínico desconocido.

Objetivo.

Evaluar si los niveles de 17OHP determinados en el cribado neonatal y estratificados por percentiles se asocian en los RNMBP con una mayor morbimortalidad.

Pacientes y Métodos.

140 RNMBP (<1.500 grs y de < 32 semanas) fueron clasificados en dos grupos: grupo I (<29 s): n= 66 y grupo II (> de 29 s): n= 74 y en función de los niveles de 17OHP fueron clasificados en mayor o menor al percentil 50 y mayor o menor al percentil 90. En ningún paciente se confirmó una hiperplasia suprarrenal congénita en su evolución. Revisión retrospectiva de los siguientes parámetros. 1) Perinatales: edad gestacional (EG), peso RN, administración de corticoides (CE) prenatales, corioamnionitis materna, Apgar 5 min y 2) Evolutivos: hipoglucemia, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis, elevación

Tabla 1. Parámetros RN < 29 semanas en función del p50.

	< p50 (N = 17)	> p50 (N = 49)	p
	X (DE)		
17OHP	40,5 (13,1)	143,6 (77,0)	0,000
Semanas EG	28,3 (0,9)	27,9 (0,9)	0,126
peso RN	1205,5 (115,5)	1161,5 (151,7)	0,280
Apgar 5 minutos	9,0 (1,6)	7,7 (2,0)	0,027
	% RN Afectos		
CE prenatales	35,3%	55,9%	0,964
Corio. materna	5,9%	30,6%	0,040
Hipoglucemia	0%	20,4%	0,043
Hiponatremia	5,8%	32,6%	0,030
Hiperpotasemia	5,8%	18,3%	0,216
Acidosis	11,7%	44,8%	0,014
elevación láctico	11,7%	44,8%	0,014
hTA	5,8%	42,8%	0,005
Uso drogas VA	5,8%	42,8%	0,005
Uso de eVOL	0%	28,5%	0,014
hTA refractaria CE	0%	4%	0,398
DBP	11,7%	40,8%	0,029
Sepsis	35,2%	55,1%	0,340
Muerte	0%	10,2%	0,171

Tabla 2. Parámetros RN < 29 semanas en función del p90.

	< p90 (N = 58)	> p90 (N = 8)	p
	X (DE)		
17OHP	94,2 (49,6)	283,2 (65,3)	0,000
Semanas EG	28,0 (0,9)	27,5 (0,6)	0,121
peso RN	1184,6 (140,7)	1087,5 (145,4)	0,073
Apgar 5 minutos	8,3 (1,8)	6,3 (2,5)	0,01
	% RN Afectos		
CE prenatales	36,2%	25%	0,533
Corio. materna	22,4%	37,5%	0,351
Hipoglucemia	8,6%	62,5%	0,0001
Hiponatremia	18,9%	75%	0,001
Hiperpotasemia	6,8%	75%	0,0001
Acidosis	29,3%	87,5%	0,001
elevación láctico	29,3%	87,5%	0,001
hTA	29,3%	62,5%	0,620
Uso de drogas VA	29,3%	62,5%	0,620
Uso de eVOL	15,5%	62,5%	0,002
hTA refractaria CE	0%	25%	0,0001
DBP	31%	50%	0,286
Sepsis	46,5%	75%	0,273
Muerte	5,1%	25%	0,047

del láctico, hipotensión (hTA), necesidad de drogas vasoactivas (VA), expansores de volumen (eVOL) o hipotensión refractaria a CE, displasia broncopulmonar (DBP), sepsis precoz y mortalidad. Estudio estadístico: comparación de medias con SPSS v15,0 para Windows ($p < 0,05$).

Resultados.

En el grupo II de RNMBP > 29 semanas no se encontraron diferencias en ninguno de los parámetros para ninguno de los grupos analizados. En el grupo I (RNMBP < 29 s) se encontraron diferencias significativas en los parámetros evolutivos analizados al comparar los RN con 17OHP superior al p50 vs RN con 17OHP inferior al p50. Cuando se clasificaron en función del p90 se encontraron los mismos resultados pero una mayor mortalidad. En las Tablas 1 y 2 se presentan los resultados.

Conclusiones.

Los RNMBP e inferiores a 29 semanas de EG con 17OHP superior al p50 y especialmente aquellos con niveles por encima de p90 presentan a lo largo de su evolución una mayor incidencia de patología metabólica y hemodinámica que podría sugerir un cierto grado de insuficiencia suprarrenal. La confirmación de estos hallazgos en futuros estudios indicaría la necesidad de un tratamiento sustitutivo en este subgrupo de RNMBP.

P2/d2-043

SÍNDROME DE CUSHING EN UN LACTANTE: UN CASO SINGULAR.

F. Fraga Bilbao, C. Ontoria Betancort, M. Afonso Corderch, M. Casariego Toledo, R. López Almaraz, J.P. González Díaz.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna.

Introducción:

El síndrome de Cushing, es una entidad poco frecuente en la infancia, se caracteriza por una serie de signos y síntomas secundarios a la elevación mantenida e inapropiada de los niveles de glucocorticoides en sangre. Las causas más frecuentes son la yatrogenia y los tumores suprarrenales, los cuales suelen ser benignos y no funcionantes, por lo que en la mayoría de los casos, su diagnóstico es casual.

Caso clínico:

Varón de 6 meses de edad, que desde los 3 meses presenta hipertrichosis facial, suprapúbica y dorsolumbar, aumento del panículo adiposo generalizado, con ganancia ponderal de 4 Kg y estancamiento estatural (de un percentil mayor de 97 hasta un percentil de 10-25). Antecedentes personales y familiares sin interés. Junto a estos hallazgos en la exploración física se evidencia fascies de luna llena y giba media dorsal. Testes de 1,5 ml y pene de 2 cm. Tensiones arteriales dentro de la normalidad. En los exámenes complementarios destaca hipercortisolemia (48,6 mcg/dl), cortisoluria (59,15 mcg/día), ACTH 6,22 pg/ml e hiperandrogenismo (delta 4 androstendiona basal 3,62 ng/ml). Iones y metabolismo Calcio-Fósforo normal. Edad ósea que se corresponde con su edad cronológica. En la ecografía abdominal se detecta masa suprarrenal izquierda (4,2x3,9x4,5 cm) bien delimitada, homogénea de baja densidad, sin calcificaciones en su interior. Estudio de extensión negativo. Se realiza exéresis quirúrgica, sin complicaciones. Estudio anatomopatológico compatible con adenoma corticosuprarrenal. Se inicia tratamiento sustitutivo corticoideo (hidrocortisona 100 mg/m²/día) con descenso progresivo durante 6 meses hasta su retirada, con resolución clínica y analítica en la actualidad.

Comentarios:

Ante un síndrome de Cushing en el lactante, sin causa yatrogénica aparente, se debe descartar causa tumoral, cuya localización más frecuente es la glándula suprarrenal.

P2/d2-044

ENFERMEDAD DE CUSHING EN PACIENTE CON DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA.

L. Rey Cordo, C. Melcón Crespo, J.L. Chamorro Martín, D. González Lestón.

Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra.

Motivo de consulta:

Niña de 12 años con obesidad e hirsutismo.

Antecedentes familiares:

Prima de la madre: acromegalia.

Antecedentes personales:

Pubarquia desde los 9 años. Resto sin interés.

Exploración física:

Talla 145 (P25); Peso 55 Kg (P97). Tensión arterial 128/66 mmHg; acantosis nigricans en cuello y espalda. No estrías. Vello en axilas, línea alba, cara, espalda. Pubertad S2 P5.

Exploraciones complementarias:

Estudio inicial: destaca 17 hidroxiprogesterona 10,7 ng/ml. Cortisol plasma 16,1 µg/dl. Test Synacthen: Pico-17 OHprogesterona 69,56 ng/ml. Cortisol 30 µg/dl. Cariotipo 46 XX. Estudio genético CYP21A2: mutación V281L en homocigosis. Edad ósea: 12 años. Ecografía área suprarrenal: normal.

Actitud inicial:

Tratamiento con hidrocortisona y dieta + ejercicio.

Control a los seis meses:

Talla 145 cm. Cara redondeada. No estrías. Tensión arterial: 130/70. Hirsutismo.

Estudio hormonal: Cortisol en orina 317,81 µg/día (10-100). ACTH basal 121,4 pg/ml. Cortisol a las 23 horas: 23,5 µg/dl. Supresión con 1 mg de dexametasona: 22,8 µg/dl.

Supresión fuerte con dexametasona: cortisol libre urinario: 94,75 µg/día, ACTH 50,87 pg/ml; Cortisol plasma: 4,9 µg/dl.

Resonancia hipofisaria: imagen redondeada hipocaptante de 6 mm en vertiente lateral derecha de adenohipófisis.

Cateterismo senos petrosos: ACTH Seno petroso inferior derecho: 2073 pg/ml; ACTH Seno petroso inferior izquierdo: 186,8 pg/ml; ACTH sangre periférica: 87,6 pg/ml.

Gen menina: no mutaciones.

Actitud:

Tratamiento con Ketokonazol (200 mg / 8 horas), consiguiéndose normalización de cortisol libre urinario, durante cinco meses.

Se realiza cirugía transesfenoidal, consiguiéndose

resección completa tumoral.

A los tres meses de la cirugía: cortisol libre en orina <1.

Recibe tratamiento sustitutivo con hidrocortisona.

Resto de función hipofisaria conservada.

P2/d2-045

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA CON PROBABLE DÉFICIT FAMILIAR DE GLUCOCORTICOIDES.

J. Guerrero Fernández, A.C. Barreda Bonis, E. Oliva, I. González Casado, K. Heath, R. Gracia Bouthelie.

Endocrinología Infantil, Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

Introducción.

El déficit familiar de glucocorticoides (FGD) es una causa infrecuente de insuficiencia adrenal aguda con respeto del eje mineralocorticoideo. Se presenta un caso compatible con FGD tipo I.

Caso clínico:

Mujer de 2 años que acude a Urgencias estuporosa, hipotónica con hiperhidrosis. En Urgencias, hipotermia (34,6°C), crisis hipertónica generalizada con glucemias de 17 y 14 mg/dL, cetonuria 2+, que cede con glucosa iv (dosis total 1g/Kg), glucagón y diacepam. Antecedente de fiebre y clínica catarral en los días previos.

Antecedentes personales: Adoptada, origen chino. En tutela desde el mes de vida (edad estimada). Residente en España desde hace 5 meses. Ictericia 1º mes con problema hepático resuelto al año de edad (etiología no filiada). Ingreso a los 19 meses por episodio similar: hipotermia, hiperhidrosis, pérdida de conciencia e hipoglucemia 30mg/dl, con TC y EEG normales.

Antecedentes familiares:

Desconocidos.

Exploración física:

Peso: 14 kg (p87, 1.17DE). Talla: 91 cm (p94, 1.59DE). IMC: 16,91 % (p60, 0,27 DE). Superficie Corporal: 0,59 m². Buen estado general. Sutil hiperpigmentación cutánea generalizada, no mucosa. No bocio. ACP: normal. Abdomen: normal. Neurológico: normal. Desarrollo puberal: Tanner I, Genitales femeninos infantiles normales.

Exploraciones complementarias:

Hemograma: normal.

Bioquímica: natremia 124, potasemia 3,6.

Coagulación: normal.

Cortisol basal (glucemia 17 y 14 mg/dL) indetectable. ACTH: 1.571 y 1.850 pg/ml (elevada)

IGF-1: 66 ng/mL. BP3: 2,27ug/mL (normal)

Aldosterona y actividad de renina plasmática: nor-

mal. Aldosterona 41, 44, 195 pg/ml y renina 0,8, 1,7, 2,9 ng/ml/h (VN <15 ng/ml/h)
17-OHprogesterona: 0.9 ng/ml; SDHEA: <15 µg/dL; Androstendiona: <30 ng/dL.
Estudio inmunológico: Inmunoglobulinas normales. Ac. anti-transglutaminasa negativos. Ac. antitiroideos negativos. Ac. antiadrenales negativos. Ac. antiPTH negativos.
Eco abdominal: normal.
Edad ósea 2 años/edad cronológica 19 meses.
Estudio genético (MC2R-MRAP): pendiente.
Al ingreso tras valores indetectables de cortisol se insta terapia con hidrocortisona, con descenso paulatino hasta 12,5 mg/m²/día prealta. Recuperación de natremia a las 24 horas. No nuevas hipoglucemias.

Comentarios

La paciente presenta un déficit primario glucocorticoideo con integridad del eje mineralocorticoide. Excluidas las principales causas de Insuficiencia Suprarrenal Primaria el cuadro es compatible con FGD. La hepatitis e ictericia en periodo neonatal apoya el diagnóstico. La talla alta sugiere FGD tipo I, si bien la genética está pendiente.

P2/d2-046

DEFICIT DE 21-HIDROXILASA: NUESTRA EXPERIENCIA.

A. Blanco Barrio, S. Iparraguirre Rodríguez, J. Rodrigo Palacios, A.I. Elvira Pardilla, A.L. Cilla Lizarraga, R. Portugal Rodríguez.

Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de Burgos.

Introducción:

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una entidad de carácter hereditario en la que existe un déficit enzimático en la síntesis del cortisol con aumento secundario de ACTH, que es la productora de la hiperplasia de la corteza suprarrenal. La enzima responsable del cuadro es la 21-hidroxilasa en el 90-95% de los casos de HSC forma clásica.

Pacientes y Métodos:

Presentamos la evolución durante la infancia de 5 pacientes (4 hembras y 1 varón) con HSC forma clásica por déficit de 21-hidroxilasa. Revisamos edad y clínica al diagnóstico, somatometría y crecimiento, edad ósea, desarrollo puberal, ingresos hospitalarios, historia quirúrgica, antecedentes familiares y estudio de mutaciones.

Resultados:

- Del total de pacientes, 3 se diagnosticaron por presentar síndrome pierde-sal en periodo neonatal, mientras que el resto se estudiaron por sospecha de HSC por pseudohermafroditismo femenino.

- La totalidad de los pacientes presentan en la actualidad una edad ósea avanzada, con una media de +1,6 años.
- Todos ellos han presentado datos de pseudo-pubertad precoz, con inicio de pubarquia a una edad media de 7,8 años.
- Han precisado en total 17 ingresos, de los cuales 2 de ellos fueron debidos a descompensaciones propias de la HSC. El resto se asociaron a enfermedades intercurrentes, evitándose la descompensación con manejo adecuado de corticoterapia. Ninguno de los casos precisó ingreso en Cuidados Intensivos.
- Todos los pacientes heredaron una o varias de las mutaciones catalogadas como severas. Dos de los casos asocian antecedente materno de Síndrome de Ovario Poliquístico con mutación Val281Leu.

Conclusiones.

- Predominan los pacientes que son diagnosticados tras descompensación metabólica, lo que apoya la práctica, cada vez más frecuente, del *screening* neonatal de la HSC.
- El número de genitoplastias no ha presentado relación con el grado de virilización al nacimiento según estadio Prader.
- Todos los pacientes han presentado pubarquia precoz.
- Respecto al crecimiento, se observa una afectación de la talla más relevante en el primer año de vida (-1,8 DS). Durante la infancia hay una mejoría de la talla, probablemente en relación con el adelanto en la edad ósea.

P2/d2-047

PRESENTACIÓN DE UN CASO DE FEOCROMOCITOMA EN LA INFANCIA.

I. García Escobar, J.L. Gómez Llorente, F. Lendinez Molinos, P. Oliva Perez, J. Momblan de Cabo, A. Bonillo Perales.

Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería.

Introducción:

Neoplasia de células cromafines intra y extradrenal muy poco frecuente en la infancia, incidencia en adultos 1-2/100.000 habitantes (10% en la edad pediátrica). Pico máximo de presentación entre los 6-12 años y con un claro predominio en el sexo masculino. La clínica se debe a la producción excesiva de catecolaminas, siendo los síntomas cardinales cefalea, palpitaciones y sudoración teniendo como signo guía la hipertensión arterial.

Caso clínico:

Varón de 12 años que consulta por cefalea, dolor abdominal y vómitos de horas de evolución. Afe-

bril. En pocas horas sufrirá empeoramiento clínico con aparición de distres respiratorio, taquicardia e hipertensión arterial por lo que es ingresado en la unidad de cuidados intensivos. Permanece 5 días con el diagnóstico de shock cardiogénico y miocarditis aguda. Continúa tratamiento con IECA a pesar de lo cual persiste la hipertensión arterial por lo que se decide completar estudio. Se realiza ecografía abdominal donde se aprecia masa renal. Al confirmarse por TAC la existencia de masa retroperitoneal suprarrenal derecha con intensa vascularización junto a aumento de Noradrenalina en orina se diagnostica de feocromocitoma. Tras el diagnóstico comienza alfa-bloqueo 2 semanas previas a extirpación de la masa. Anatomía patológica confirma diagnóstico de feocromocitoma multifocal. un mes tras extirpación persiste HTA con niveles de catecolaminas en orina en rango de normalidad. En eco-doppler, estenosis significativa de arteria renal derecha medida por angiografía del 90% con nula funcionalidad del riñón por lo que se decide la embolización terapéutica del mismo. Debido a la persistencia de la hipertensión se decide añadir un tercer fármaco con descenso de la misma.

Conclusiones:

- Debido a su escasa frecuencia es importante incluirlo en el diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial infantil, ya que la demora en su diagnóstico y tratamiento puede provocar la evolución hacia una clínica de mayor gravedad, con compromiso vital para el paciente, como es nuestro caso.

- Insistir en la necesidad de una buena colaboración multidisciplinar debido al difícil manejo de esta patología. El éxito terapéutico radica en la correcta preparación del paciente con buen control de la hipertensión arterial previa a la extirpación quirúrgica.

Miscelánea

P2/d2-048

DÉFICIT MÚLTIPLE DE HORMONAS HIPOFISARIAS EN NIÑA CON SÍNDROME DE TAR E HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS.

J. Cruz Rojo, J. Sánchez del Pozo, M.T. Santos-García, M.E. Gallego Gómez, M. Elena.

Endocrinología Pediátrica, Hospital Doce de Octubre, Madrid.

Introducción:

El síndrome TAR es una rara entidad que se caracteriza por trombocitopenia congénita secundaria a trombopoyesis ineficaz, malformaciones esqueléticas (especialmente ausencia bilateral del radio) y malformaciones cardíacas. Describimos un caso de síndrome TAR asociado a histiocitosis de células

de Langerhans que desarrolló un déficit combinado de hormonas hipofisarias.

Caso clínico:

Niña con síndrome de TAR que comienza a la edad de 7 años y 5 meses cuadro de diabetes insípida central, en cuyo estudio diagnóstico se demuestra una histiocitosis de células de Langerhans de localización en base de cráneo. A los 10 años y 4 meses presenta hipotiroidismo central iniciando sustitución con levotiroxina. A los 15 años y 5 meses se comenzó a inducir la pubertad al objetivarse un hipogonadismo hipogonadotropo, obteniéndose la menarquia a la edad de 17 años y 6 meses. Posteriormente se retiró la menstruación para evitar sangrados excesivos en relación con la trombopenia. La paciente ha recibido en todo este tiempo corticoides orales, que fueron introducidos en un primer momento como parte del tratamiento de la histiocitosis y posteriormente como tratamiento de sus múltiples recidivas, y que ha sido imposible suspender por presentar clínica de hipocortisolismo e hipoglucemia y valores bajos de cortisol, lo que hace pensar que este hipocortisolismo tenga componente central, además del posible yatrogénico.

Conclusión:

El síndrome de TAR es una entidad muy infrecuente del que solo hay publicada en la literatura un caso de asociación con histiocitosis. Hasta nuestro conocimiento es el primer caso descrito asociado a déficit múltiple de hormonas hipofisarias.

P2/d2-049

ADENOMA PARATIROIDEO COMO CAUSA DE HEMATURIA.

A.C. Barreda Bonis, J. Guerrero-Fernández, M.A. Molina, R. Gracia-Bouthellier.
Endocrinología Infantil, Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

Introducción:

Se presenta un caso clínico de hipercalcemia causado por un adenoma paratiroideo, evidenciado en la gammagrafía a los 4 años de evolución, cuya presentación inicial fue como hematuria.

Caso clínico:

Varón de 12,5 años que acude a Urgencias por hematuria macroscópica roja, intermitente, autolimitada de 3 días de duración. No síndrome miccional asociado. Antecedente hace 2 semanas de vómitos. En Urgencias llama la atención calcemia 11 mg/dl, siendo el resto de las pruebas normales. Se deriva a consultas de Nefrología donde evolutivamente persiste la hipercalcemia con desarrollo de hipercalcemia y elevación de PTHi a los 6 meses del debut, derivándose a Endocrinología.

Exploración:

Peso: 48,5 Kg (p50) Talla: 150,5 cm (p30)
BEG, no lesiones cutáneas. ORL: normal. ACP: normal. Abdominal: normal, PPRB – . Neurológico: normal. Genital: no lesiones, Tanner II.

Antecedentes personales: Sin interés.

Antecedentes familiares:

- Madre: 44 años, GAV:3-0-3. Talla 165 cm. Menarquia: 15 años.
- Padre: 45 años. Talla 18 cm. HTA (IECA). Cólico renal por litiasis.

Evolución:

A lo largo de 3 años de evolución persiste el hiperparatiroidismo con hipercalcemia e hipercalcúria. Gammagrafía inicial con Tc-99 Sestamibi (14 años): normal. Ecografía de tiroides: normal. Calcitonina: indetectable. Densitometrías óseas: al año de evolución osteoporosis. Tratamiento con bifosfonato oral durante un año con mejoría densitométrica en controles anuales. Metabolismo fosfo-cálcico en padres: normal. Estudio del gen MEN1: negativo. Ecografía renal en el seguimiento sin alteraciones. A los 16,5 años Gammagrafía con Tc-99 Sestamibi: captación patológica por debajo de la glándula tiroidea, cerca del mediastino, que sugiere una paratiroides ectópica.

SPECT-TC: imagen sugestiva de adenoma paratiroideo en región pretraqueal izquierda (supraesternal).

Intervención quirúrgica a los 17 años. Extirpación de paratiroides inferior izquierda de gran tamaño, localización intratímica, cuya biopsia confirma el adenoma. Paratiroides inferior derecha levemente aumentada de tamaño; biopsia normal. Resto de paratiroides de tamaño normal. PTH preintervención 362pg/ml-postintervención 32,7pg/ml. Metabolismo fosfo-cálcico normal.

Comentarios

- El adenoma paratiroideo es la causa más frecuente de Hiperparatiroidismo Primario esporádico.
- Nuestro caso presentaba hematuria, dolor abdominal, vómitos y osteoporosis como clínica asociada a la hipercalcemia.
- Destacar el papel diagnóstico de la gammagrafía con Tc-99 Sestamibi, especialmente en caso de paratiroides ectópicas.

P2/d2-050

HIPOGLUCEMIA LEUCÍN-SENSIBLE POR MUTACIÓN EN HETEROCIGOSIS EN GEN ABCC8.

A. Puig Palau, M. Clemente León, M. Gussinyé Canadell, T. Jiménez Rodríguez, D. Yeste Fernández, A. Carrascosa Lezcano.

Servicio de Endocrinología, Hospital Materno Infantil Vall d' Hebron, Barcelona.

Introducción:

El hiperinsulinismo leucín-sensible es una forma de hiperinsulinismo que cursa con hipoglucemias frecuentemente desencadenadas por la ingesta proteica, raramente de inicio neonatal y responden al tratamiento con diazóxido. En el 50% de los casos se describe alguna mutación en el gen glutamato deshidrogenasa (GDH). Recientemente Sahnnon *et al.* describen varios pacientes con mutaciones en el gen receptor de sulfonilurea (SUR1).

Caso clínico:

Varón de 33 meses diagnosticado de hiperinsulinismo en otro centro.

Antecedentes:

Parto eutócico a término, toxoplasmosis materna y exposición a cocaína, peso 3.380 gr. Estudio neonatal de toxoplasmosis negativo, síndrome de abstinencia neonatal tratado con fenobarbital. Primera hipoglucemia con 7 meses en el contexto de convulsión febril. Cortisol basal 12,7 mcg/dl. Amonio 128 mcg/dl. Con glucemia 47mg/dl: ACTH 25 pg/ml, cortisol 40,6 µcg/dl, Insulina 3,2 µU/ml. Estudio basal lactato, piruvato, βOH Butirato y ácidos grasos libres normal. Posteriormente dos crisis comiciales y múltiples episodios de hipoglucemias, generalmente postprandiales con cetonuria siempre negativa. A los 11 meses estudio β-oxidación ácidos grasos, electroencefalograma y biopsia fibroblastos (descartar defecto enzimático de la β-oxidación de ácidos grasos) normal, Test glucagón positivo y sensor de glucosa intersticial con episodios de hipoglucemia asintomáticos. Es diagnosticado de hiperinsulinismo tratado con diazóxido y restricción proteica con evolución favorable. Con 32 meses se suspende tratamiento y presenta nuevas crisis comiciales se reintroduce diazóxido (12 mg/kg/día) presentando a las 48 horas glucemias de 400 mg/dl y vómitos, disminución del diazóxido con buena respuesta.

Exploraciones:

Peso 14 kg. Talla 91 cm. resto normal. Test de sobrecarga proteica (1gr/kg): A los 45 minutos hipoglucemia de 21 mg/dl, amonio de 44,1 mcmol/l, ácido grasos libres 27 µmol/l, lactato 0.9 mmol/l, β OH butirato < 15 µmol/l. Orientación diagnóstica hiperinsulinismo leucín-sensible.

Estudio molecular: Gen GDH normal. Gen ABCC8

(SUR1) mutación E1507K en heterocigosis en el exón 37. Reingresos anuales por hipoglucemias con sintomatología neurológica que mejora con aumento del diazóxido.

Comentarios:

Mutaciones que afectan al canal K-ATP (SUR1) tienen mala respuesta al diazóxido, pero algunas mutaciones en heterocigosis del canal K-ATP afectarían parcialmente a la funcionalidad del mismo y explicaría los casos menos graves y de respuesta favorable como nuestro caso.

P2/d2-051

DISOMÍA UNIPARENTAL GENÓMICA GLOBAL PATERNA: UN MECANISMO INFRECLENTE CON PREDISPOSICIÓN NEOPLÁSICA.

P. Lapunzina, V. Romanelli, J. Nevado, M.A. Mori, G. Pérez de Nanclares, R. Gracia.

Instituto de Genética Médica y Molecular INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Los estudios moleculares en una paciente con fenotipo de síndrome de Beckwith Wiedemann (uno de los síndromes de sobrecrecimiento con predisposición tumoral) revelaron que la paciente presentaba una pérdida casi completa y masiva de heterocigosidad de todos los cromosomas.

En esta mujer se observó una casi ausencia de la contribución materna en células somáticas debido a un alto grado (85%) de disomía uniparental paterna en todo el genoma.

El mecanismo de diploidización poscigótica con una contribución paterna haploide debido a un fallo de la replicación del ADN materno sumado a una endoreplicación del genoma paterno es la explicación más posible de los resultados observados. La pérdida de heterocigosidad y la contribución aberrante de alelos parentales se demostró mediante *arrays* de alta densidad (SNP-*arrays*), análisis de microsatélites, MS-MLPA, el análisis de *High resolution melting*, y pirosecuenciación de algunos genes con *imprinting*. Nuestros hallazgos son consistentes con el fenotipo de la paciente y los resultados clínicos con el desarrollo de dos tumores diferentes (tumor de Wilms y el tumor de la corteza suprarrenal ectópico).

Este descubrimiento representa un caso de pérdida casi completa de heterocigosidad debido a disomía uniparental paterna genómica global y diploidización. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para el asesoramiento genético y la vigilancia del tumor para el creciente número de trastornos asociados con la UPD y el *imprinting* genómico.

Los *arrays* de SNPs basados en el alelotipado genómico han demostrado ser una poderosa herramienta para la evaluación de pacientes con alteraciones genéticas y cáncer.

P2/d2-052

ACTITUD TERAPÉUTICA ANTE UN PROLACTINOMA QUISTICO GIGANTE.

S.L. Arguinzoniz Valenzuela, M.T. Muñoz-Calvo, J. Pozo, A. Mesas, G.A. Martos-Moreno, J. Argente.

Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.

Introducción:

Los adenomas hipofisarios en la infancia y la adolescencia son infrecuentes, siendo un 50 % prolactinomas. No obstante, la presencia de un prolactinoma quístico gigante a estas edades es absolutamente excepcional

Caso clínico:

Varón de 12 años y 9 meses de edad, que desde hace 4 meses presenta cefalea y disminución de la agudeza visual, con anopsia completa de ojo derecho y cuadrantopsia temporal superior en ojo izquierdo. La RM craneal mostró una tumoración intra y supraselar de 26x27x38 mm, cuyo componente intraselar se extendía caudalmente hacia el seno esfenoidal y lateralmente al seno cavernoso. Además, el componente supraselar desplazaba craneal y, lateralmente, el quiasma y ambos nervios ópticos.

Exploración:

Talla +0,42 DE, peso +1,72 DE, IMC +1,82 DE. Tanner II (testes de 4-5 ml). Dada la sintomatología neuro-oftalmológica y el gran componente quístico de la masa tumoral (posible falta de respuesta a drogas dopaminérgicas), se decidió realizar tratamiento quirúrgico por abordaje subparietal, extirpándose el 80% de la masa tumoral. El estudio histológico fue compatible con prolactinoma (adenoma con inmunohistoquímica positiva para prolactina). En la Tabla, se exponen las determinaciones hormonales precirugía, destacando unos niveles de prolactina muy elevados (5.700 ng/dl), así como niveles de T4 libre y cortisol bajos, sugerentes de deficiencia asociada de TSH y ACTH; por lo que, recibió tratamiento hormonal sustitutivo.

	Prequirúrgicos	1º mes postcirugía	6º mes postcirugía
Prolactina (vn:1,6-18)	5.700 ng/ml	134 ng/ml	15,9 ng/mL
T4L (vn:0,65-1,4)	0,45 ng/dl	0,65 ng/dl	1,0 ng/mL
TSH (vn: 0,36-5,5)	1,75 UI/L	0,18 UI/L	
Cortisol (vn: 6,1-21,5)	1,5 g/dl		
IGF-I (vn: 140-690)	113 ng/ml	110 ng/ml	78 ng/mL

Tras la cirugía, se inició tratamiento con cabergolina (0,5 mg/semana, en dos dosis) incrementándose, progresivamente, hasta lograr la práctica supresión de prolactina (3 mg/semana).

Conclusiones:

1. El tratamiento habitual del prolactinoma consiste en la administración de agonistas dopaminérgicos; no obstante, la cirugía sigue siendo una indicación en pequeños subgrupos de pacientes.
2. La cabergolina, por su eficacia y características farmacodinámicas, podría ser considerada como la droga de elección; si bien, la experiencia en su utilización es todavía escasa.

P2/d2-053 OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA Y TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO.

P. Romero García, L. Salamanca Fresno, I. González Casado, R. Gracia Bouthelier.

Instituto de Genética Médica y Molecular INGEMM, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción:

La osteogénesis imperfecta (OI) es la causa más frecuente de osteoporosis hereditaria. Es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, en las que existe un trastorno en la formación del colágeno tipo I por mutaciones en los genes que codifican dicho colágeno.

Material y Métodos:

Durante un periodo de 15 años, se recogen un total de 12 pacientes: 3 mujeres y 9 varones; 3 casos de OI tipo I, 2 de tipo III, 4 casos de tipo IV y 3 de tipo I/IV. El tratamiento con Pamidronato fue realizado de la siguiente manera: edad media de inicio 5,9 años (rango 1,1 y 14,1), duración media total del tratamiento de 7 años con un número medio de ciclos de 12 (rango entre 1 y 23). La edad media de los pacientes al concluir el estudio, fue de 14 años (rango 9,5 y 17,7).

Resultado globales:

Se evalúan la mejoría clínica, parámetros antropométricos y cambios densitométricos. Todos los pacientes experimentaron mejoría clínica tanto en disminución en número de fracturas y deformidades óseas, con mejoría en la calidad de vida y dolor óseo. Al inicio del estudio todos los pacientes presentaban una disminución del peso en DE (con una media de -1,1 DE), pero esta disminución no es tan acusada como la de la talla, que se encontraba en -2 DE. Se observa una mejoría del IMC tras el tratamiento y una mejoría de la talla en el conjunto de todos los casos y de forma evolutiva en el tiempo. En cuanto, a los cambios en la densidad mineral ósea, antes de asociar pamidronato el *Z-score* era de -3,08 y al final del estudio es de -2,5 de media.

En general, observamos una mejoría de la BMD en el tiempo de manera significativa. Igualmente, se observa un incremento significativo del área vertebral y del contenido mineral óseo, desde el inicio del tratamiento hasta el final del estudio.

Conclusiones:

Como resumen el tratamiento con pamidronato en el momento actual supone la principal medida terapéutica en el tratamiento de los niños con OI.

P2/d2-054 PANHIPOPITUITARISMO CONGÉNITO ASOCIADO A PARTO DISTÓCICO.

S. de Murcia Lemauiel, M. Ferrando Mora, J.D. Abril Rodríguez, J.R. Fernández Fructuoso, I. Izquierdo Fos, J. González de Dios.

Servicio de Pediatría, Hospital de Torrevieja, Alicante.

RNT (41 + 3) / AEG (3.825 g) que ingresa por distress respiratorio secundario a asfixia neonatal. Extracción dificultosa en cesárea por no progresión naciendo varón con Apgar 7/9, pH de cordón 7,19 precisando reanimación tipo II. A las 36 horas, tras una mala toma, presenta hipoglucemia (16 mg/dl). Estudio metabólico-hormonal normal (sin hipoglucemia): glucosa 81, insulina 4, GH 3,6, cortisol 1,46 µg/dl. Tres días después presenta mala coloración, hipotonía, vómitos (glucemia normal) normalizándose con antibioterapia y fluidos (cultivos negativos). A las 72 horas, desaturación y bradicardia mantenidas, detectándose una isquemia miocárdica con alteración contráctil y elevación de troponina. Posteriormente, ictericia persistente, succión débil, lenta ganancia ponderal e hipotonía axial. Nuevo estudio hormonal (12 días): TSH 4,9 µUI/ml, T4I 0,73 mg/dl; 16 días: TSH 7,6, T4I 0,71, ACTH 7,6 pg/ml, cortisola 1,2, cortisoluria < 1 µg/24 horas, prolactina 35 ng/mol (normal <18), IGF I < 25 ng/ml, IGF BP3 0,81 (límite inferior) con hipotiroidismo leve e hipocortisolemia/uria sin elevación significativa de TSH ni ACTH. La IGF-I es indetectable sin micropene; tampoco criptorquidia (testosterona normal). El test de TRH: TSH 6,4- 60- 61- 57- 53 (90 min), sugiere hipotiroidismo hipotalámico. Ante panhipopituitarismo, iniciamos hidrocortisona (10 mg/m²/día) y tiroxina (5 µg/Kg/día). La RMN muestra una neurohipófisis ectópica, adenohipófisis hipoplásica y agenesia del tallo hipofisario. En 10 meses de seguimiento, con tiroxina 5 µg/Kg/día e hidrocortisona 5 mg/m²/día, presenta adecuado crecimiento (p50) y desarrollo psicomotor sin hipoglucemias observando disminución de circunferencia peneana con progresiva criptorquidia bilateral indicando probable déficit de GH/gonadotropinas.

Discusión:

Existen varias teorías sobre la etiología del hipopi-

tuitarismo congénito: anteparto, alteración genética que afectaría al desarrollo embriológico hipofisario e intraparto, traumatismo obstétrico/asfixia neonatal (estiramiento/sección del tallo hipofisario, isquemia infundibular). Mientras algunos interpretan que la lesión hipofisaria prenatal originaría el déficit hormonal, otros consideran que el déficit hormonal predispondría al sufrimiento fetal. Los estudios de neuroimagen asocian causas genéticas con hipoplasia adenohipofisaria y normalidad del tallo y neurohipófisis, siendo infrecuentes las anomalías estructurales. Los hallazgos anatómicos también proporcionan un pronóstico funcional: peor si existe lesión hipofisaria, especialmente agenesia del tallo, y riesgo de progresivos déficits hormonales y resistencia a la GH.

P2/d2-055

SÍNDROME LEOPARD FAMILIAR CON MUTACIÓN Q510R EN EL GEN PTPN11.

F. de la Vega Jiménez ⁽¹⁾, A.C. Barreda Bonis ⁽¹⁾, L. Salamanca Fresno ⁽¹⁾, B. Ezquieta ⁽²⁾, R. Gracia Bouthelier ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾ Servicio de Bioquímica. Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

Introducción:

El acrónimo LEOPARD designa las características de un cuadro sindrómico con Léntigos, Electrocardiograma anormal, Ocular-hipertelorismo, Pulmonar-estenosis-, Anormalidades genitales, Retraso en el crecimiento y *Deafness* (sordera). Se ha agrupado en la categoría "síndromes Ras/MAPK" junto con los síndromes de Noonan (SN), Costello, cardio-facio-cutáneo (CFC) y Neurofibromatosis tipo 1, que implican alteraciones en esta vía. En el 85% de los casos de LEOPARD se han encontrado mutaciones en los exones 7, 12 y 13 del gen PTPN11. Existe un solapamiento evidente entre esta enfermedad y el SN, explicado el 50% de los casos por mutaciones que alteran el sentido del codificado de este gen. Se presenta un caso de LEOPARD con una mutación Q510R, previamente descrita en un caso de SN/ Neurofibromatosis.

Caso clínico:

Varón 3 años y 3 meses que consulta por talla baja. *Antecedentes personales*: Embarazo: FIV; Parto: a término, cesárea. PRN: 3.200 g (-0,5 DE); LRN: 49 cm (-0,83 DE). Neonatal: esbozo bilateral de dedos supernumerarios. Desarrollo psicomotor, visión y audición normales. *Antecedentes familiares*: madre, padre y hermano de 1 año, sanos, tallas medias. *Exploración física*: Peso: 12,5 kg (-1,46 DE); Talla: 90 cm (-0,38 DE). Hipertelorismo. Facies triangular. Baja implantación de pabellones. Manos y pies pequeños. Clinodactilia del 5º dedo. ACP:

Normal. Abdomen: Normal. Genitales masculinos prepuberales con testes de 2 cc. *Exploraciones complementarias*: Edad ósea: 2 años 6 meses. TSH y T4 normales. IGF1: 38 ng/ml (49 - 289) IGFBP3: 1.5 µg/ml. Test hipoglucemia insulínica y propanolol/ GH con picos de GH 1,6 y 7,5 ng/ml. Ecocardiografía y ECG: sin cardiopatía. Cariotipo: 46 XY. *Estudio gen PTPN11: mutación Q510R. Evolución*: 7 años y 3 meses: aparecen léntigos aislados en porción superior del tórax. Exploración al padre: clinodactilia del 5º dedo. Tórax excavatum. Lentiginosis múltiple. *Estudio gen PTPN11 del padre: mutación Q510R.*

Conclusiones

Las mutaciones en el gen PTPN11 no son exclusivas del SN. En los casos de talla baja idiopática con estigmas Noonan debe prestarse atención a la aparición de otros síntomas así como a los antecedentes familiares para poder orientar mejor el estudio genético, teniendo en cuenta el solapamiento clínico de los síndromes Ras/MAPK.

P2/d2-056

SÍNDROME DE ALLGROVE: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

I. García Escobar, J.L. Gómez Llorente, L. Ruiz Tudela, P. Oliva Perez, J. Momblan de Cabo, A. Bonillo Perales.

Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería.

Introducción:

Síndrome descrito por primera vez en los años 80, se trata de una enfermedad rara con 200 casos registrados en el mundo. Se caracteriza por acalasia esofágica, alacrimia e insuficiencia suprarrenal. Su patogenia radica en la mutación del gen AAAS (cromosoma 12q13) que codifica la nucleoproteína llamada ALADIN, con transmisión autosómica recesiva.

Caso clínico:

Paciente de 3 años derivado a nuestro hospital por neumonía de evolución tórpida y vómitos persistentes.

Antecedentes familiares:

Sin interés para cuadro actual.

Antecedentes personales:

Embarazo y perinatal sin incidencias. En estudio, por presentar vómitos recurrentes y curva ponderal plana. Desde los 18 meses ingresos múltiples por infecciones respiratorias de repetición, vomitador frecuente y convulsiones febriles junto a cuadro de hipoglucemias. Dos de estos ingresos se realizan en unidad de cuidados intensivos por insuficiencia

respiratoria aguda que precisa ventilación mecánica y sepsis clínica.

Exploración física:

Aspecto distrófico con facies afilada. En auscultación pulmonar abundantes roncus. Múltiples piezas dentarias con caries. Resto de exploración por órganos y aparatos normal.

Exploraciones complementarias:

Destaca cifra de cortisol descendida (0,25mcg/dl) con aumento de ACTH(2228pg/ml) y nula respuesta a estímulo. Esofagograma sugerente de acalasia y test de Schirmer <5mm.

Tratamiento:

Se instaura tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y se realizan dilataciones esofágicas con balón neumático.

P2/d2-057

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO E IMPRONTA GENÓMICA.

A. de Arriba Muñoz, E. Sancho Gracia, I. Galé Ansó, J.I. Labarta Aizpún, G. Pérez de Nanclares, E. Mayayo Dehesa.

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. Hospital Universitario de Cruces, Bilbao.

Se presentan dos casos de pseudohipoparatiroidismo pertenecientes a una misma familia siendo la madre afecta de pseudopseudohipoparatiroidismo con estudio genético confirmativo (gen GNAS) evidenciando un fenómeno de impronta genómica.

Caso 1:

Recién nacida con hipotiroidismo congénito primario; tratamiento con tiroxina desde los 6 días. AF: Padre con hipotiroidismo congénito en tratamiento. Evolución: eutiroides, observándose desde un inicio hábito tosco y ganancia de peso excesiva en primer año de vida con crecimiento normal y desarrollo motor lento. Al año aparecen lesiones en tronco y extremidades máculo-papulosas, de consistencia firme diagnosticándose en biopsia de osteoma cutis. Estudio del metabolismo fosfocálcico: Ca 7,6 mg/dl, P 6.9 mg/dl, Ca iónico 3,6 mg/dl, Mg 2,1 mg/dl, PTH 839 pg/ml, Ca/Cr₀ 0,02, 25-OH-vit-D 41,7, 1-25 vit D 5,4. Se diagnostica de pseudohipoparatiroidismo la, iniciando tratamiento con carbonato cálcico 30 mg/kg/día y posteriormente se añade calcitriol 0.25 mcg/día.

Caso 2:

Recién nacida, hermana del anterior caso, con hipotiroidismo congénito primario, tratamiento con tiroxina desde los 8 días. Evolución: eutiroides y

en exploración presenta platirrinia, facies tosca, macroglosia. A los 15 días de vida masa endurecida en lado izquierdo de la cara, biopsia: tejido fibroadiposo que engloba estructuras calcificadas y osificadas. A los 11 meses presenta la siguiente analítica Ca 9,6 mg/dl, P 7,1 mg/dl, PTH 212 pg/ml, Ca/Cr₀ 0,04, TRP 89,9%. Desarrollo motor adecuado. Se diagnostica de pseudohipoparatiroidismo la, iniciando carbonato cálcico 30 mg/kg/día y posteriormente se añade calcitriol 0,25 mcg/día.

Estudio familiar: madre presenta facies tosca, tenosinovitis calcificante con metabolismo calcio-fósforo y niveles de PTH y vitamina D₃ normales, siendo diagnosticada de pseudopseudohipoparatiroidismo. Padre afecto de hipotiroidismo primario congénito con mutación en el receptor de TSH.

Estudio genético: ambas hermanas presentan mutación en heterozigosis en el exón 9 del gen GNAS (inserción de una adenina), que conlleva la alteración de la pauta de lectura a partir del aminoácido 264 y la generación de una proteína truncada (Asn264LysfsX35).

Comentarios:

La primera manifestación del pseudohipoparatiroidismo la puede ser el hipotiroidismo primario congénito con tiroides *in situ*. El gen GNAS es un gen improntado con expresividad variable tal y como se observa en esta familia con dos hijas afectas de PHPIa y madre afecta de PPHP y transmisora de la mutación.

P2/d2-058

CASO DE SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT DE EVOLUCIÓN AGRESIVA.

I. González Casado, J. Guerrero-Fernández, A.C. Barreda Bonis, E. Oliva, R. Gracia Bouthelier.

Endocrinología Infantil, Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

Introducción:

Se presenta un caso de síndrome de McCune-Albright de evolución agresiva.

Caso:

Niño de 5 años con tumoración frontal izquierda no dolorosa a la palpación sin signos inflamatorios externos. Inicialmente sospecha de histiocitosis, realizándose: -*Serie ósea:* lesiones líticas en calota craneal y fémur izquierdo. -*Gammagrafía ósea:* actividad osteoblástica aumentada en calota, maxilar inferior derecho, pelvis y fémur izquierdo. -*TC cerebral sin contraste:* lesiones intradiplóicas parietales bilaterales asimétricas inespecíficas compatibles con histiocitosis, lesiones vasculares y, menos probablemente, otras etiologías.

Al mes aparece una nueva tumoración en zona parieto-temporal izquierda que se *biopsia*: neoformación de hueso primitivo altamente sugestiva de displasia fibrosa ósea. Ante mancha café con leche en zona interglútea, se deriva a endocrino para valoración.

Antecedentes personales: Sin interés. *Antecedentes familiares*: Madre: 43 años, sana. Talla 160 cm. Menarquia 14 años. Padre: 46 años, sano. Talla 170 cm. D.puberl normal. Hermano 9 años: Esofagitis eosinofílica. Exóstosis 4º dedo pie izquierdo intervenida. Hermana 7 años. Diabetes mellitus tipo 1. Abuela materna DM2, marcapasos por bloqueo AV completo. Artritis reumatoide. Hipotiroidismo.

Exploración física: Peso: 18,5 Kg (P35). Talla: 104,5 cm (P9). Mancha café con leche en glúteo, muslo y fosa poplítea izquierdas (márgenes geográficos), nuca y cuero cabelludo. Genitales: Tanner I. Testes en ascensor. No adrenarquia.

Evolución: A los 2 meses cefaleas con ligera ptosis palpebral derecha. Coxalgia izquierda ocasional.

RMN y TC craneales: afectación naso-etmoidal, esfenoidal, frontal y temporal bilateral (mayor en lado derecho) y con probable reducción por engrosamiento óseo de canales ópticos, agujero redondo mayor y vidianos.

A los 3 meses asimetría testicular.

Eco testicular: derecho: 2,1x1,2 cm izquierdo: 1,5x0,6 cm. Teste derecho posible inicio de microlitiasis.

Ejes hormonales: normales excepto *GH basal* 7,70 ng/ml. Pendiente medición de pulsos nocturna.

En seguimiento por Oftalmología (fondo de ojo normal); Neurocirugía (actitud expectante). Pendiente estudio genético de McCune-Albright en biopsia ósea. Ante empeoramiento de cefalea y diplopía ocasional iniciamos pamidronato.

Comentario:

Presentamos un s. McCune-Albright caracterizado por manchas café con leche y displasia fibrosa ósea poliostótica agresiva. En la literatura ello sucede en <1% casos, asociado a exceso de GH (como nuestro caso) y radioterapia. El pamidronato puede emplearse como tratamiento sintomático, aunque no influye en la evolución de la enfermedad.

P2/d2-059

DIABETES INSÍPIDA DE EVOLUCIÓN INESPERADA.

L. Miñones Suárez ⁽¹⁾, R. López Roger ⁽²⁾, M.F. Rivas Crespo ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾ Neurorradiología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

La diabetes insípida central (DIC) en un lactante puede tener origen genético, malformativo o relacionarse con una lesión, perinatal, de las neuronas productoras de vasopresina.

Caso clínico:

Varón nacido a término, tras gestación y parto normales. Lo recibimos con 31 días de edad por espasticidad generalizada creciente de 2-3 días de evolución y crisis parciales. Sufría hemorragia cerebral parenquimatosa grave, hidrocefalia tetraventricular (RMN) e HTA (146/90 mm), que se relacionaron con la coartación aórtica diagnosticada en ese momento. Una semana después, entró en poliuria, hipernatremia (151 mmol/l), hiperosmolalidad plasmática (299 mosm/kg) e hipostenuria (164 mosm/kg). Diagnosticado de DIC, con terapia hidrosalina y DDAVP (2 dosis diarias) se estabilizó rápidamente. La cardiopatía se intervino varias semanas después y a sus 3 años le implantaron una derivación ventrículo-peritoneal. Dos dosis diarias de DDAVP y el registro diario de diuresis lograron una evolución estable de la DIC: buena hidratación, equilibrio iónico y osmolar y ganancia suficiente de peso. En alguna ocasión refirieron fases fugaces de febrícula, que no pudieron filiarse.

Cumplidos los 4 años, sin factor intercurrente, su diuresis se redujo súbitamente. En tres días se suspendió el DDAVP. El niño mantuvo su normalidad clínica (ganancia ponderal), plasmática (creatinina: 0,26 mg/dl; sodio: 143 mmol/l; osmolalidad: 289 mosm/kg) y urinaria (diuresis de 2,4 ml/kg/h; 593 mosm/kg). Tras varias semanas, a la espera de RMN, también súbitamente, tuvo una crisis hipotónica, edemas, oliguria, hiponatremia (124 mmol/L), hipoosmolalidad (258 mOsm/Kg) y ADH: 2,54 pg/ml. Se diagnosticó secreción inadecuada de ADH (SIADH). La RMN mostró agenesia del cuerpo calloso y las lesiones residuales anteriores. Su temperatura corporal inestable (fugaces elevaciones térmicas) y brotes sudorales injustificados condujeron al diagnóstico de síndrome de Shapiro.

Discusión:

La grave hemorragia cerebral neonatal parenquimatosa, ofreció una imagen equívoca y distrajo el diagnóstico de la malformación. Su dependencia estable del DDAVP, parecía confirmar el origen lesivo de la DIC. Su inesperada remisión hizo replantear el diagnóstico. Antes de disponer de las imágenes, la evolución del paciente completó la semiología restante del raro s. de Shapiro: trastorno en la regulación hídrica, la regulación térmica y crisis sudorales por agenesia callosal.

P2/d2-060

ADENOMA HIPOFISARIO SECRETOR DE GH ASOCIADO A MUTACIÓN DEL GEN AIP: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y ESTUDIO FAMILIAR.

E. Sancho Gracia ⁽¹⁾, I. Galé Anso ⁽¹⁾, A. de Arriba Muñoz ⁽¹⁾, J.I. Labarta Aizpun ⁽¹⁾, A.F. Daly ⁽²⁾, A. Ferrández-Longás ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Infantil Miguel Servet, Fundación Andrea Prader, Zaragoza. ⁽²⁾ Genética Molecular, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Bélgica.

Las mutaciones en el gen AIP (*aryl hydrocarbon receptor interacting protein*), localizado en el cromosoma 11q13.3 y que actúa en la retención citoplasmática de la forma latente del receptor *aryl hydrocarbon*, se asocian con el desarrollo de adenomas hipofisarios de aparición en pacientes jóvenes y que suelen requerir múltiples tratamientos. Asimismo pueden justificar el 15% de los adenomas hipofisarios familiares aislados (FIPA).

Presentamos el caso de un paciente con un adenoma hipofisario secretor de GH en el que se demostró una mutación del gen AIP. Niño de 10 años derivado a nuestro centro por hallazgo en revisión rutinaria escolar de hemianopsia y escotoma central derecho. Entre los antecedentes destaca aumento de la velocidad de crecimiento en el último año. Se realiza RMN objetivándose masa intraselar de 38x35x23 mm con crecimiento supraselar. En el estudio preoperatorio del eje hipotálamo-hipofisario se detecta elevación de IGF-BP3 y de los niveles basales de GH, siendo el resto normal. Se realiza resección total del tumor con diagnóstico anatomopatológico de adenoma hipofisario productor de GH. En controles posteriores se encuentra asintomático pero con cifras de IGF-1 e IGF-BP3 en el límite alto de manera intermitente (Tabla 1). RMN posteriores confirman la presencia de tejido adenomatoso residual. El estudio del gen AIP demuestra la mutación R22X stop codon. Se ha realizado estudio familiar (padres y dos hermanos) encontrándose la mutación únicamente en el padre, el cual se encuentra asintomático y no presenta alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario.

Comentarios:

El estudio del gen AIP está indicado en casos de adenomas hipofisarios en pacientes jóvenes y se debe realizar siempre un estudio familiar. En estas situaciones, es recomendable realizar una resección del tumor lo más amplia posible para disminuir, en lo posible, el riesgo de recidivas.

Tabla 1. Evolución clínica, bioquímica y de RMN.

	PRE-INTERVENC	POST-INTERVENCIÓN					
Edad cronológica	10,768	10,817	11,094	12,181	13,177	14,598	15,847
Talla SDS	0,7		0,54	0,49	0,76	0,77	0,68
Volumen testes (mL)	2	2	6	15	20	25	25
IGF-1		908	329	819	1035	238	599
IGF-BP3 (mcg/mL)	7,92	5,68	5,89	5,92	5,58	4,87	3,68
GH basal	6,92					7,52	3,33
Prolactina	17,71	8,36	12,57	9,51	12,34	12,72	15,45
RMN	Masa intraselar 38x35x23 mm		No restos adenoma	Posible resto de adenoma	Sin cambios	Adenoma residual 15x12x15 mm	Sin cambios

P2/d2-061

SÍNDROME DE KLINEFELTER Y ACONDROPLASIA: DIAGNÓSTICO PERINATAL DE UNA RARA ASOCIACIÓN. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO MOLECULAR Y EVOLUCIÓN A UN AÑO.

P. Ros Pérez ⁽¹⁾, E. Colino Alcohol ⁽¹⁾, M. Sánchez Mateos ⁽²⁾, J. Regidor Sáez ⁽²⁾, E. Barroso ⁽³⁾, K.E. Heath ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾ Neonatología. Servicio de Pediatría, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid. ⁽³⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Instituto de Investigación de la Paz (IdiPAZ), Hospital Universitario La Paz, CIBERER, ISCIII, Madrid.

Introducción:

La coexistencia de síndrome de Klinefelter y acondroplasia es extremadamente rara y existen únicamente 5 casos descritos en la literatura, sólo uno de ellos con estudio molecular. En todos, el diagnóstico inicial fue el de acondroplasia, por la predominancia de sus cambios fenotípicos. Presentamos el primer caso de esta rara asociación con diagnóstico perinatal. Se destaca la importancia del análisis del gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR3) prenatalmente, ante hallazgos ecográficos sugestivos de hipo/acondroplasia.

Caso clínico:

Recién nacido a término, varón, hijo de padres no consanguíneos, y sin antecedentes familiares de interés. Sospecha de displasia esquelética en la semana de gestación 27+2 por hallazgos ecográficos con acortamiento rizo-miéllico de huesos largos y datos sugestivos de craneosinostosis. Realizado cariotipo intraútero con resultado 47XXY, sin evidencia de mosaicismo. Al nacimiento (41 s de EG) se objetiva un peso de 3000 Kg (P3-10), una LRN de 47 cm (-2.3 DE), un p. cefálico de 36 cm (+1 DE), junto con acortamiento rizomiéllico de extremidades y fenotipo compatible con hipo/acondroplasia. La serie ósea mostró huesos ilíacos hipoplásicos, con escotaduras sacroilíacas pequeñas, metáfisis femorales y humerales ensanchadas y disminución de altura de cuerpos vertebrales con aumento de espacios intervertebrales. La ecografía cerebral y

abdominal fueron normales. El cariotipo postnatal confirmó la trisomía del par sexual del tipo 47XXY. En el estudio de genética molecular se encontró la mutación Gly380Arg en heterocigosis, localizada en el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (gen FGFR3). Evolución al año: Peso 6.050 g (-3.8 DE), Talla 62cm (-4.9 DE), p. cefálico 47 cm (-0.34 DE) y destacando una marcada hipotonía axial con cifoescoliosis lumbar.

Comentarios:

- 1.- La asociación de acondroplasia y síndrome de Klinefelter es excepcional, predominando los hallazgos fenotípicos de dicha displasia esquelética y condicionando un déficit severo de talla.
- 2.- Los hallazgos ecográficos prenatales sugestivos de displasia esquelética, obligan a un estudio molecular específico que incluya el estudio del receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos 3 (FGFR3), independientemente de la existencia de otras alteraciones cromosómicas asociadas, siempre que éstas no justifiquen los hallazgos clínico-ecográficos encontrados.

P2/d2-062

PUBERTAD PRECOZ E HIPOGONADISMO SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO DE UN TUMOR PINEAL.

M.P. Mesa Guazo, M. Gussinyé, D. Yeste, M. Albisu, M. Clemente, A. Carrascosa.

Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona.

Paciente de sexo femenino que los 2 2/12 edad dx de tumor diencefálico congénito en región pineal por clínica de hidrocefalia obstructiva, se coloca derivación ventrículo peritoneal.

RMN : tumoración con calcificación y componente quístico de origen pineal invade la porción dorsal del 3er ventrículo.

Potenciales evocados visuales tiempo de conducción lento, asociado RDSM.

Se realiza tratamiento con quimioterapia (vincristina, metotrexate, ciclofosfamida, cisplatino), radioterapia (50 gy).

Antecedentes : Madre 153, Padre 176, Peso nacer 2.950 gr.

Consulta endocrinología a los 4 5/12 por desaceleración del crecimiento.

EDAD	TALLA cm	PUBERAL	FSH	LH	E2	TTO	MO
4 5/12	94.1 (-3.4 DE)	S1P1					
4 11/12	94.5 (-3.57 DE)	S1P1				GH	2 6/12
6 1/12	107.9 (-1.82 DE)	S1P1				GH	4 6/12
6 11/12	116.2 (-1.4 DE)	S2P1	3,8	5,4	3,2	GH + aGnRH	7
7 4/12	119.3 (-1.4 DE)	S1P1				GH + aGnRH + Hidrocortisona	
8 4/12	126.5 (-0.79 DE)	S1P1				GH + Hidrocortisona Stop aGnRH	9 6/12
8 7/12	128.2 (-1.06 DE)	S1P1	12,2	12,8	16,9	GH + Hidrocortisona	10
10 1/12	139.4 (+0.20 DE)	S3P2				GH + Hidrocortisona	10 6/12
11 1/12	143.8 (-0.22 DE)	S3P3				GH + Hidrocortisona	10 9/12
11 6/12	146.1 (-0.44 DE)	S4P4	4,12	1,26	<20	GH + E2 + Hidrocortisona	

Discusión:

El tratamiento de las neoplasias implica quimioterapia y radioterapia con sus correspondientes secuelas endocrinas. La radioterapia craneal a dosis altas 45-55 Gy origina déficit de GH a 2 años, hiperprolactinemia, diabetes insípida, hipogonadismo hipogonadotrófico, déficit de ACTH e hipotiroidismo (TSH y T4L bajas). Radioterapia localizada en gónadas o tiroides origina fallo gonadal e hipotiroidismo primario. Radioterapia corporal previa a trasplante con dosis acumulada superior a 7Gy origina déficit de GH (50%) y en algunos casos fallo gonadal.

En este caso queremos resaltar las secuelas endocrinas de la radioterapia en tumores cerebrales, se observa déficit de GH manifestado por desaceleración de la velocidad de crecimiento, posteriormente pubertad precoz secundaria a la pérdida de los impulsos inhibitorios del gonadostato, para terminar con un hipogonadismo hipogonadotrópico al desaparecer los impulsos excitatorios del mismo.

P2/d2-063

ALENDRONATO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS SECUNDARIA A LA ENFERMEDAD DE DUCHENNE.

E. Palomo Atance ⁽¹⁾, M.J. Ballester Herrera ⁽¹⁾, M.C. Torres Torres ⁽²⁾, M.A. Márquez de la Plata ⁽²⁾, E. Medina Cano ⁽³⁾, R.M. Carmona Vilchez ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾ Neuropediatría. Servicio de Pediatría, Hospital General de Ciudad Real. ⁽³⁾ Servicio de Rehabilitación, Hospital de Valdepeñas, Ciudad Real.

Introducción:

En la enfermedad de Duchenne existen tres factores que influyen negativamente para una correcta mineralización ósea: la atrofia muscular severa, la inmovilización prolongada secundaria y el empleo de los corticoides como terapia adyuvante.

Aunque es bien conocido el efecto de los bifosfonatos intravenosos en la osteoporosis en la edad pediátrica, en los últimos años se ha iniciado el empleo de preparados orales (principalmente alendronato).

Objetivo / Material y Métodos:

Se trata de valorar el efecto que tiene el alendronato oral sobre los síntomas y sobre la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con osteoporosis secundaria a la enfermedad de Duchenne.

Se recogen 3 pacientes diagnosticados de enfermedad de Duchenne y osteoporosis (DMO < -2,5 desviaciones estándar (DE) para edad y sexo según valores de referencia de Yeste *et al* 1999). Todos ellos presentan dolores óseos persistentes de predominio en miembros inferiores y región lumbosacra, aunque en ninguno se han objetivado fracturas. Dos de los pacientes presentan incapacidad

para la deambulaci3n y dos est3n en tratamiento prolongado con corticoides. Se inicia tratamiento con alendronato oral, (previa autorizaci3n como medicamento de uso compasivo) a dosis de 10 mg/día en dosis única. Se realizan controles clínicos cada 4-6 meses y densitometría ósea (DXA-Hologic®) cada 6-8 meses para valorar evoluci3n.

Resultados:

	Edad (años)	Capacidad deambulaci3n	Corticoides	Duraci3n tratamiento alendronato (años)	DMO inicial (L2-L4)	DMO final (L2-L4)	Mejoríadolor
Paciente 1	9,98	Sí	Sí (0,7 mg/kg/día)	1,8	-3 DE	-1,6 DE	Sí
Paciente 2	12,12	No (desde los 8,4 años)	No	1,8	-2,57 DE	-1,7 DE	Sí
Paciente 3	17,18	No (desde los 7,2 años)	Sí (1 mg/kg/día)	1,3	-5,06 DE	-3,2 DE	Sí

Conclusiones:

1. En los pacientes presentados, el alendronato oral produce una mejoría del dolor óseo así como un incremento de la DMO. En el momento actual, dos de los tres pacientes est3n en rango de osteopenia.
2. Durante el tratamiento no se ha objetivado ningún efecto secundario.
3. A diferencia de los bifosfonatos intravenosos, no es necesario el ingreso hospitalario para la administraci3n del tratamiento; lo que mejora la calidad de vida de los pacientes y reduce el gasto sanitario.

P2/d2-064

DIABETES INSÍPIDA TRAS TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO.

D. Sotto Esteban, M. Caimari Jaume, M. Soriano Arola, P. Jarque, A. López, E. Trillo Bris.

Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Son Dureta, Baleares.

Introducci3n:

El daño cerebral traumático se ha llegado a definir como una “epidemia silente” en nuestros tiempos por su aumento de frecuencia y la importancia de sus secuelas. En los últimos años se está insistiendo en la importancia de diagnosticar y seguir posibles secuelas endocrinológicas en estos pacientes, pues el hipopituitarismo transitorio y permanente es más frecuente de lo que se pensaba inicialmente. Es difícil informar sobre la posibilidad de cronicidad. La afectaci3n de hipófisis posterior (diabetes insípida y SIADH) es más rara; además su diagnóstico y manejo en fase aguda es de capital importancia.

Objetivo:

Describir un caso de diabetes insípida tras traumatismo craneoencefálico dados los escasos datos existentes en la edad pediátrica.

Caso clínico:

Var3n de 5 ½ años con politraumatismo con pérdida de conciencia 20 minutos, asistencia y estabilizaci3n por 061 (Glasgow 14) con administraci3n de manitol iv (no antecedentes de interés). Observaci3n en unidad de urgencias (analítica y técnica de imagen central normales) y después en planta y a las pocas horas presenta cuadro de poliuria – polidipsia intenso con diuresis máxima 15 ml/kg/hora, por lo que se decide ingreso en cuidados intensivos pediátricos. Analítica al ingreso con sodio p/o 137 mEq/l /29 mg/dl, creatinina plasma/orina 0,34 mg/dl /7,75 mg/dl, osm p/o 285 /135 mOsm/kg y TAC repetido normal. Se inicia tratamiento con desmopresina iv y después oral con respuesta excelente que precisa suspender tratamiento con ritmo de diuresis normal sin tratamiento y resto de valoraci3n analítica normal: se traslada a planta y posteriormente es dado de alta. Reingresa cuatro días después por reaparici3n de poliuria-polidipsia con cuadro analítico compatible con diabetes insípida, reinstaurándose tratamiento con desmopresina oral. Se amplía estudio con RM craneal que muestra ausencia de seña de neurohipófisis. Control adecuado con desmopresina oral 100 mcg-100 mcg- 150 mcg.

Conclusi3n:

Dada la importancia de las posibles alteraciones neuroendocrinológicas se debe procurar instaurar en nuestros centros protocolos diagn3sticos y terapéuticos de seguimiento neuroendocrinológico en los casos de trauma cerebral moderado-severo.

P2/d2-065

POLIURIA-POLIDIPSIA. HETEROGENEIDAD ETIOLÓGICA PARA UN MISMO CUADRO CLÍNICO. A PROPÓSITO DE 4 CASOS.

L. Blanquer Fagoaga, J.J. Alc3n Sáez.

Servicio de Pediatría, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia.

Introducci3n:

La diabetes insípida central constituye una entidad que se caracteriza por la incapacidad de concentrar la orina, secundaria a una deficiencia total o parcial en la liberaci3n de ADH. La poliuria y polidipsia son su expresi3n clínicapredominante, en respuesta a la incapacidad del paciente para mantener el equilibrio hídrico.

Material y Métodos:

Presentamos 4 pacientes diagnosticados de diabetes insípida con diferentes causas etiológicas.

Las características clínicas y analíticas de los pacientes se resumen en la siguiente Tabla:

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Ingesta hídrica	3-4 litros/día	5 litros/día	3-4 litros/día	8-10 l/día
Diuresis	2400 ml (3.5 ml/kg/h)	7000 ml (9.7 ml/kg/h)	2250 ml (5 ml/kg/h)	9000 ml (10 ml/kg/h)
Osm plasmática	293 mOsmol	300 mOsmol	281 mOsmol	286 mOsmol
Osm urinaria	1062 mOsmol	132 mOsmol	300 mOsmol	
Osm urinaria tras restricción	No precisa	84 mOsmol	526 mOsmol	140 mOsmol.
Osm urinaria tras DDAVP	No precisa	582 mOsmol	815 mOsmol	499 mOsmol.
RNM cerebral	No precisa	Ausencia captación neurohipofisis	Glioma quiasma Óptico	Tallo hipofisario engrosado
Diagnóstico	Polidipsia 1ª	DIC idiopática	DIC 2ª proceso tumoral	DIC con engrosamiento tallo
Tratamiento		Desmopresina oral	Desmopresina oral	Desmopresina oral

Comentarios:

A pesar de que la diabetes insípida se trata de una entidad poco frecuente en endocrinología pediátrica presenta una sintomatología muy característica. Comprende una etiología muy variada, que abarca desde una polidipsia primaria a una patología de origen tumoral cerebral.

En su evaluación diagnóstica debemos tener en cuenta otras causas de diuresis osmótica (diabetes mellitus, insuficiencia renal, hipopotasemia) que debutan con una clínica de hipostenuria. La aplicación de un algoritmo adecuado y sencillo basado en la realización de pruebas funcionales y de imagen nos permitirá, en la mayoría de los casos, llegar a un diagnóstico etiológico correcto y discernir entre su origen nefrogénico o central.

P2/d2-066

ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN EL SÍNDROME DE DI GEORGE.

A. Larracoechea Zuluaga, S. Rubio Marcos, L. Herreo García, A. Vela de Sojo, G. Grau Bolado, I. Rica Echevarría.

Endocrinología Infantil, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

Introducción:

El síndrome de di George (microdelección del cromosoma 22q11.2) afecta a 1/4.000 recién nacidos. Asocia anomalías derivadas de alteraciones de 3º y 4º bolsa faríngeas (aplasia-hipoplasia timo-paratiroides, anomalías palatofaríngeas), cardiopatía, rasgos dismórficos, y alteraciones psiquiátricas. Esta descrita la hipocalcemia neonatal en el 60% de los pacientes aunque en la mayoría de los casos es transitoria.

Objetivo:

Describir las características endocrinológicas de los pacientes con síndrome de di George en los últimos 30 años en nuestro hospital.

Material y Métodos:

Revisión retrospectiva de datos clínicos y analíticos

de pacientes con patología sugestiva y/o diagnóstico de microdelección 22q11.2 durante el periodo comprendido entre 1980 y 2010.

Resultados:

Se obtiene una muestra de 40 pacientes, 45% varones y 55% mujeres. 39 pacientes con microdelección 22q11.2 y un paciente con el síndrome completo que falleció previo al estudio genético. Han fallecido 13 pacientes, todos por cardiopatía.

Presentan cardiopatía el 75% de pacientes, alteración de la línea media 47,5%, alteraciones inmunitarias 45% y 22,5% agenesia de timo. Se observa hipoparatiroidismo en el 30% de los casos.

De los pacientes con hipoparatiroidismo han presentado cardiopatía el 83,3%, ausencia de timo 33,3%, y alteración palatofaríngea el 41,6%. Un niño presenta las cuatro alteraciones. De este grupo han fallecido 6 pacientes.

De los pacientes hipoparatiroides que siguen con vida en la actualidad 4 presentaron convulsiones neonatales (una por hipoglucemia y tres por hipocalcemia siendo una de estas transitoria) y 1 paciente presentó clonias.

Todos los pacientes con hipoparatiroidismo controlados en nuestro hospital reciben vitamina D₃ y calcio y ninguno ha presentado intercorrelaciones tras el inicio del tratamiento.

Además de los afectos de hipoparatiroidismo se han controlado en nuestras consultas 4 pacientes con patología tiroidea, 3 con alteración en el crecimiento y 2 niños con diabetes mellitus.

Comentarios:

Una vez establecido el diagnóstico de hipoparatiroidismo el control de nuestros pacientes con el tratamiento médico es adecuado.

La causa de muerte de los pacientes de nuestra serie no está en relación con el hipoparatiroidismo sino con la cardiopatía que presentan.

Existen pacientes con alteraciones endocrinológicas independientes del metabolismo calcio-fósforo.

P2/d2-067

RAQUITISMO CARENCIAL A LOS 2 MESES DE VIDA.

M.M. Hawkins Solis, J. Yebra Yebra, A. Alcalde de Alvaré, A. García Pose, A. Sancho Martínez, A. Cañete.

Servicio de Pediatría, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

El déficit de vitamina D puede provocar una clínica inespecífica de irritabilidad, tetania o convulsiones.

La hipocalcemia crónica produce alteraciones ecodérmicas (sequedad de piel, aspereza del cabello, fragilidad de las uñas). Presentamos un caso de raquitismo calciopénico por déficit de vitamina D con alteraciones radiológicas a los 2 meses de vida.

Caso clínico:

Niño de 2 meses y medio que consulta por episodios paroxísticos de hipertensión con revulsión ocular y cianosis perioral, de 20-30 segundos de duración. Embarazo controlado, parto vaginal eutócico a término, PRN 2.660 g. Raza asiática (procedentes de Filipinas, residentes en España desde hace 9 años el padre y un año la madre). La madre refiere escasa exposición solar durante el embarazo. Periodo neonatal normal. Lactancia artificial exclusiva (mixta durante el primer mes de vida). Suplementos de vitamina D₃ 200 UI diarias desde el mes de vida.

En la exploración física presenta hiperexcitabilidad con hipertensión generalizada, xerosis cutánea, cabello frágil y áspero y craneotabes. En analítica realizada en urgencias presenta niveles disminuidos de calcio total e iónico (calcio total 6,8 mg/dl, con calcio iónico 0,79 mmol/l), con fosforemia normal. Estudios posteriores pusieron de manifiesto una deficiencia de vitamina D, con hiperparatiroidismo secundario (329 pg/ml) y niveles disminuidos de 25-OH-Vitamina D (9,08 ng/ml. VN>30 ng/ml, <20 deficiencia, 21-29 ng/ml insuficiencia). Estudios radiológicos con señales de raquitismo (radiolucencia lineal metafisaria, deshilachamiento y acampañamiento de las metafisis distales del cúbito, radio, tibia, peroné, fémur y proximales de la tibia y peroné).

En analítica realizada a la madre se comprueba déficit de 25-OH-vitamina D (10,30 ng/ml) con normocalcemia (8,9 mg/dl).

Tras corrección aguda de la hipocalcemia con gluconato cálcico intravenoso, se administró calcitriol oral y suplementos de calcio oral, con normalización analítica y clínica progresiva. No se repiten las crisis de tetania y el tono muscular, con rehabilitación, evoluciona hasta la normalidad. Las alteraciones radiológicas han mejorado en los controles sucesivos.

Conclusiones:

Debemos insistir en el control de los niveles de calcio y vitamina D en la mujer gestante, ya que su deficiencia puede determinar alteraciones tempranas clínicas y radiológicas que pueden perdurar en el neonato y lactante.

P2/d2-068

CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS ÉTICOS A LA HORA DE PRESENTAR COMUNICACIONES. ESTUDIO DESCRIPTIVO CONGRESOS SEEP.

Grupo de Trabajo de Bioética SEEP, I. Díez López⁽¹⁾, E. Blarduni Cardón⁽²⁾, M.V. Borrás Pérez⁽³⁾, L. Castro Feijóo⁽⁴⁾, M. Chueca Guindulain⁽⁵⁾, G. Martí Aromir⁽⁶⁾, M.T. Muñoz Calvo⁽⁷⁾, P. Terradas Mercader⁽⁸⁾, I. Riaño Galán⁽⁹⁾.

(1) Endocrinología Pediátrica. Hospital de Txagorritxu, Vitoria. (2) Servicio de Pediatría, Hospital de Zumarraga, Guipúzcoa. (3) Servicio de Pediatría, Hospital General de Granollers, Barcelona. (4) Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela. (5) Endocrinología Pediátrica, Hospital Virgen del Camino, Navarra. (6) Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Manresa, Barcelona. (7) Endocrinología, Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid. (8) Servicio de Pediatría, Pius Hospital de Valls, Tarragona. (9) Servicio de Pediatría, Hospital San Agustín, Asturias.

Introducción:

Los estudios científicos exigen el respeto de unos principios éticos. El respeto de la autonomía (a través del consentimiento informado (CI)) y la confidencialidad son fundamentales en la difusión y publicación científica de datos de los pacientes.

Objetivo:

Evaluar si se cumplen unos mínimos requisitos éticos en las comunicaciones presentadas en los congresos anuales de la SEEP.

Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo, valorando la obtención de CI, la aprobación del estudio por un Comité Ético de investigación, presentación de datos anónimos y rostros de pacientes no reconocibles en las comunicaciones y póster presentados desde el año 2.004 hasta el 2.009. Fuente: Consulta en la página web (www.seep.es) en diciembre de 2009 de los resúmenes de libros de comunicaciones y los póster visibles (formato pdf o pps/ppt). Estudio estadístico descriptivo y comparación de medias para muestras no apareadas mediante SPSS 15.0. Se tomó una significación estadística del 5%.

Resultados:

Se valoran las 741 comunicaciones y póster visibles en página web: 71 (2004), 123 (2005), 130 (2006), 116 (2007), 144 (2008) y 157 (2009). Se observa una tendencia ascendente ($p<0,01$) en la petición del CI: 12% (2004), 6% (2005), 24% (2006), 21% (2007), 27% (2008) y 30% (2009). No hay variación significativa en la presentación de datos anónimos ni en tapar el rostro durante los años analizados excepto en 2005 en que se observa un descenso ($p<0,01$).

Conclusiones:

La mayoría de las comunicaciones no hace referencia a la aprobación del estudio por un comité de ética. Sólo uno de cada 4 indica la obtención de CI del paciente y/o de sus padres. En más de la mitad de los poster se toman medidas para preservar la intimidad de los pacientes. Es preciso cuidar estos aspectos tanto desde el punto de vista ético como legal en la difusión y publicación de la actividad científica.

Tipo de comunicación	Aprobación comité ética (n; %)	Consentimiento informado (n; %)	No figuran datos identificativos en iconografía (n; %)	Rostro del paciente no identificable (n)
Póster (n:550)	3 (0.5%)	150 (27%)	470 (85%)	410 (74%)
Resumen (n:191)	17 (9%)	54 (28%)	No aplicable	No aplicable

P2/d2-069

ESTUDIO MOLECULAR DE SOS1, BRAF, RAF1, HRAS Y KRAS EN PACIENTES CON SÍNDROMES NEUROCARDIOFACIOCUTÁNEOS.

J.L. Santomé Collazo ⁽¹⁾, A. Carcavilla Urquí ^(1,2), A. Pérez Aytés ⁽³⁾, V. Kuburovic ⁽⁴⁾, J.P. López Siguero ⁽⁵⁾, B. Gener Querol ⁽⁶⁾, M. Guitart Feliubadaló ⁽⁷⁾, S. García Miñaur ⁽⁸⁾, M. Gussinyé Canadell ⁽⁹⁾, B. Ezquieta Zubicaray ⁽¹⁾.

Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Servicio de Bioquímica. ⁽¹⁾ Hospital Gregorio Marañón, Madrid. ⁽²⁾ C. Hospitalario de Toledo. ⁽³⁾ Hospital La Fe, Valencia. ⁽⁴⁾ Mother and Child Health Care Institute, Serbia. Belgrado. ⁽⁵⁾ Hospital Carlos Haya, Málaga. ⁽⁶⁾ Hospital de Cruces, Bilbao. ⁽⁷⁾ Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona. ⁽⁸⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽⁹⁾ Hospital Vall D'Hebron, Barcelona.

Introducción:

El síndrome de Noonan (SN) y otras entidades clínicamente solapantes como el síndrome de Leopard (SL), el síndrome de Costello (SC), el síndrome cardiofaciocutáneo (CFC), y la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) son trastornos relacionados con la desregulación de la vía de señalización intracelular RAS-MAPK. Estos trastornos han sido denominados Síndromes Neurocardiofaciocutáneos (SNCFCs) e incluyen un espectro de alteraciones esqueléticas, cardíacas, cutáneas y craneofaciales de distinta gravedad. Se han descrito mutaciones en el gen PTPN11 en el 50% de pacientes con SN y el 85% de SL, y más recientemente se ha identificado mutaciones en los genes SOS1, BRAF, RAF1, HRAS y KRAS en distinta proporción de SNCFCs.

Pacientes y Métodos:

Se seleccionaron pacientes remitidos para estudio por sospecha de SNCFC en los que el estudio com-

pleto del gen PTPN11 fue negativo, pero cumplían criterios diagnósticos de algún SNCFC. Se procedió a amplificación mediante PCR y posterior secuenciación total, o parcial dirigida a los exones más recurrentes, de los genes RAF1, HRAS, KRAS, BRAF, y SOS1.

Resultados:

Se identificó mutación en SOS1 en dos pacientes con SN, en RAF1 en dos pacientes con SL y en uno con SN, y en BRAF en dos pacientes con CFC y uno con datos compatibles con CFC y SL. Se estudió KRAS en 24 pacientes con sospecha de SN y HRAS en 9 con sospecha de SC sin resultados positivos. Las características fenotípicas de los pacientes y la mutación identificada se detallan en Tabla abajo.

Conclusión:

El estudio molecular de los genes de la vía RAS-MAPK puede identificar la causa del trastorno en pacientes PTPN11 negativos. Se hacen necesarias herramientas de apoyo al diagnóstico para aumentar el rendimiento del estudio molecular

Talla (DE)	CC	Cara	RP	Gen	Mutación	Diag	Otros
-	MCH	Típica	Sí	RAF1	Ser257Leu	SN	
-5,1	EP+MCH	Sugestiva	Sí	RAF1	Ser257Leu	SL	LM+MCL Hipoacusia, Criptorquidia
-1,1	EP+MCH	Típica	Sí	RAF1	Ser257Leu	SL	LM+MCL Pectus excavatum
-3,6	MCH	Típica	No	RAF1	Ser259Phe	SN	
-3,5	EP	Sugestiva	Sí	BRAF	Glu501Lys	CFC	Criptorquidia
-2	EP	Sugestiva y tosca	Sí	BRAF	Glu501Lys	CFC	Criptorquidia
-	MCH	Típica	Sí	BRAF	Asn581Asp	CFC vs SL	LM, hipoacusia Surcos palmo-plantares Criptorquidia
-	EP	Sugestiva	No	SOS1	Ser548Arg	SN	
<-2	EP	Típica	Sí	SOS1	Arg552Trp	SN	Displasia linfática Criptorquidia

CC: Cardiopatía congénita; RP: Retraso psicomotor; Diag: Diagnóstico; MCH: Miocardiopatía hipertrófica; EP: Estenosis pulmonar; LM: Lentiginosis múltiple; MCL: Manchas café con leche.

P2/d2-070

MANEJO INTENSIVO DE LA HIPERGLICEMIA EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICA: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PROTOCOLO.

L. López Granados ⁽¹⁾, I. Guimerá Sanjuan ⁽¹⁾, E. Carreras González ⁽¹⁾, S. Brió Sanagustín ⁽¹⁾, A. Pérez Pérez ⁽²⁾, G. Carreras González ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. ⁽²⁾ Servicio de Endocrinología. Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

La hiperglicemia constituye un factor de riesgo independiente en la evolución del paciente crítico. Diversos estudios muestran que su manejo puede mejorar el pronóstico de estos pacientes, pero la hipoglucemia constituye el factor limitante.

Objetivos:

Evaluar la eficacia y seguridad de un protocolo de tratamiento intensivo con insulina (TII) en el manejo de la hiperglicemia en pacientes ingresados en la UCI de pediatría (UCI-P)

Materiales y Métodos:

Adaptamos el protocolo diseñado para adultos (implantado en 2006) para su aplicación en pediatría: 6 algoritmos, con una tabla de decisión sobre la velocidad de infusión de insulina según las mediciones de glicemia; objetivo: glicemia capilar 80-120 mg/dl. Estudiamos los pacientes ingresados los primeros 6 meses del 2009 (exclusión: pacientes ingresados para técnicas y postoperatorios sin incidencias), aplicamos el protocolo a 76 pacientes (49 niños; edad media $3,5 \pm 4,2$ años).

Resultados:

Al grupo que no requirió insulina se le practicó un total de 297 glicemias. La glicemia media fue de 108 ± 38 mg/dl. Se detectaron 2 hipoglicemias severas (<40 mg/dl), en un lactante de 2 meses con un shock séptico (0,7% de las glicemias). A 2 pacientes no se les inició insulina a pesar de cumplir criterios (2 accidentados que fallecieron en menos de 48 horas). Los 14 pacientes (18,4%) que requirieron insulina no difirieron del resto en sexo ni edad, pero el tratamiento con corticoides, drogas vasoactivas y nutrición parenteral fue más prevalente. Recibieron insulina un total de 77 días, en los que se realizaron 699 glicemias capilares. La glicemia media fue de 128 ± 27 mg/dl (mayor que en el grupo sin insulina: $p < 0,0001$). Se detectaron 3 hipoglicemias <40 mg/dl, en 2 pacientes (0,43% de las glicemias, 3,9 episodios/ 100 días). Las hipoglicemias no se asociaron con mortalidad y las 3 correspondieron a violaciones del protocolo (omisión de control glicémico). El 6,7% de las glicemias fueron > 200 mg/dl. La mortalidad fue de 1/14 en los tratados con insulina y 6/62 en los no tratados (ns).

Conclusiones:

El protocolo permite mantener glicemias en el rango establecido, con una baja tasa de hipoglicemias severas. A destacar la importancia de mantener controles horarios de glicemia capilar mientras se infunde insulina, para minimizar el riesgo de hipoglicemias.

P2/d2-071

EVOLUCIÓN DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO PUBERAL Y EN NIÑOS CON PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO IA DIAGNOSTICADOS POR CLÍNICA Y CONFIRMADOS GENÉTICAMENTE.

C. Luzuriaga Tomás, M.L. Bertholt, A. Rebollo, J.L. Guerra, M.J. Caldeiro.

Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria.

Introducción:

Pseudohipoparatiroidismo IA: falta de respuesta en el AMPc-receptor por errores genéticos en subunidad- α de proteína-G, codificada por el gen GNAS (Cr20q13). Resistencia periférica a paratohormona (PTH) y otras hormonas que actúan mediante este receptor.

Objetivo:

Análisis del crecimiento y desarrollo puberal en nuestra casuística.

Material y Métodos:

4 niños: diagnosticados por clínica, características familiares. Test de PTH sin incremento de AMPc. Casos 1-2 hermanos; 3, primo de ambos; GNAS: mutación Arg42Ser (Cr20q13). Madres hermanas idéntica mutación. Cuarto niño: mutación GLN12Stop, heredada de madre. Estudios genéticos Laboratorio Investigación, Hospital de Cruces (Vizcaya).

Resultados:

Todos: obesidad, actualmente $IMC > 3SDS$, retraso intelectual, cortedad 4º metacarpiano. Talla: baja, excepto caso 2. No alteración del metabolismo del calcio, excepto en caso 4, de comienzo neonatal, precisando tratamiento, repite a los 19 meses, motivando diagnóstico. Casos 3-4 (diferente mutación) tienen en común pelo rojo (no mutaciones en gen proopiomelanocortina (Cr2p23.3) y osteodistrofia de Albright. Pubertades incompletas con LH-FSH elevadas, excepto caso 2. Niñas: oligomenorrea ovarios normales, ausencia de folículos (estradiol indetectable caso 1 y menarquia: caso 1 (15,8 años), caso 3 (13 años)); intervención quirúrgica por quiste de ovario gigante en caso 3. Caso 4 intervención quirúrgica por criptorquidia (9 años): tejido testicular inmaduro, índice fertilidad baja. Las dos niñas Perthes y colelitiasis intervenida en la adolescencia. Datos específicos (Tabla)

Casos	Sexo	Talla Madre	Talla Padre	Edad Diagn. Hipotiroidismo	Edad Diagn. PHP	Hipo calcemia inicial	Pelo Rojo	Inicio Puberal	Estadio	Talla Final
1(31ª)	M	144,1	156,4	2.5años	14,9a	No	No	12,2	S2P4	145,7
2(16ª)	V	144,1	156,4	5meses	5m	No	No	10,6	P4G4	180,7
3(18ª)	M	149,7	162	14meses	14m	No	Si	10,3	S2P2	145,3
4(22ª)	V	149,5	165	19meses	19m	Si	Si	11,7	P3G2 Vol.15cc	149,3

Dislipemia (severa en caso 2 desde los 6 años, tratamiento con 11 años). Insulinorresistencia (HOMA de 3-11), reciben metformina; caso 2 acantosis *ni-gricans*. Niveles hormonales:IGF-1, IGFBP-3, prolactina, hormonas suprarrenales, testosterona normales, LH-FSH elevadas (no en caso 2), estradiol indetectable en caso1. Tratamiento en todos: levotiroxina + $1\alpha,25-(OH)_2-D3$ desde diagnóstico. Nunca hipocalcemia.

Conclusiones:

Hay aspectos clínicos comunes independientemente de la mutación como obesidad, retraso intelectual, cortedad 4º metacarpiano. Compartiendo la misma mutación en familiares evolucionan diferente en: talla final, aspectos puberales, alteraciones óseas. Aspectos asociados a obesidad son importantes por el riesgo metabólico.

P2/d3-072

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO INTRAVENOSO CÍCLICO EN LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA.

G. Grau Bolado, J. Martín González, A. Aguayo Calceña, A. Vela Desoj, I. Rica Etxebarria, P. Martul Tobío.

Endocrinología Infantil, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad genética originada por una alteración en la síntesis de colágeno tipo I. Las formas graves conllevan aumento de fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja. La terapia con pamidronato disódico intravenoso (PDIV) beneficia parcialmente a estos pacientes y algunos autores preconizan la asociación de GH.

Objetivo:

Valorar el efecto PDIV en pacientes con OI estudiando la evolución clínica, analítica y de la densidad mineral ósea.

Pacientes y Métodos:

En el año 2000 iniciamos prospectivamente un protocolo de tratamiento y seguimiento en pacientes con OI: PDIV cada 4 meses (protocolo de Glorieux *et al.* 1998), exploración física y control analítico en cada ciclo (bioquímica, HRF, Ca⁺⁺, telopéptido terminal, PTH, osteocalcina, FA ósea y vit.D) y densitometría anual. Pacientes incluidos:

	Tipo	Edad Actual (años)	Genética	Edad Inicio tratamiento (años)	Talla Inicial SDS
1	I	5	Heterocigosis de novo para c3805A>C (pThr1269pro) en exon 51 de COL1A2	2	-1,1
2	IV	9,5	c1793G>T en exon 31 de COL1A2	0,5	-4,3
3	IV	12	c1081C>T(p.Arg361Stp)en COL1A1	3,5	-0,5
4	IV	18,5	c1057G>A en exón 17 de COL1A1	10,5	-2,5
5	III	4	c2133+GT>A en COL1A2	1,3	-4,8
6	III	11,8	c922G>A en COL1A2	1,4	-4,3

Resultados:

El tiempo medio de tratamiento ha sido de 6,1 años (rango 2,5-10,1). Los datos de interés son:

	1	2	3	4	5	6
Evolución talla (SDS):						
mediana	-1,6	-2,4	-1,6	-2,6	-3,5	-4,6
rango	-1,4 a -1,7	-2 a -3	-1 a -2	-2,2 a -2,8		-3,7 a -5,4
DMO-Z*	-	+4,7	+3,2	+2,7	-	+2,3
DMO-T*	-1,3	+4,2	+1,3	+4,1	-	+2
Fracturas/año*	-1,9	-1,2	-2	-0,4	-5,4	-5,1
Osteocalcina (ng/mL)*	+46	+23	+59	+28	+30	+32

*Diferencia valor (postratamiento-pretratamiento)

No encontramos diferencias en el resto de parámetros estudiados. Existe una buena tolerancia al tratamiento sin objetivarse efectos secundarios y con una mejoría en la calidad de vida.

Comentarios:

El tratamiento con PDIV en pacientes con OI es eficaz; hemos observado un incremento de la DMO, una reducción de fracturas y una elevación de las osteocalcinas sugestivos de una mejoría en la mineralización ósea. La talla-SDS durante el tratamiento no ha sufrido cambios apreciables.

Crecimiento

P2/d3-073

TALLA BAJA POR DELECCIÓN DE LA REGIÓN DEL CROMOSOMA 3 (3P13 -12.3) Y SU EVOLUCIÓN CON TRATAMIENTO DE GH.

N. Cabrinety Pérez, J. Ajram Maskout, A. Armenteras Coronas.

Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona.

Introducción

Las anomalías fenotípicas relacionadas con la delección 3p13-12.3 son muy inespecíficas, como retraso del crecimiento y dismorfias faciales.

Caso clínico

Mujer 13 meses remitida por retraso del crecimiento. Del interrogatorio familiar no enfermedad hereditaria de interés. Gestación por fecundación *in vitro* con micro inyección espermática. Embarazo y parto normal a 40,5 s, PN: 3.280 grs, TN: 48 cms, P.C:34, Test Apgar 9-10. Al mes llanto, cólico, vómitos, consulta. Serv. Gastro. Infantil, con Diagnóstico diferencial, Inmadurez Gástrica. Inmadurez psicológica 3 en tratamiento serv. psicología infantil.

Exploración clínica:

Retraso pondero-estatural. Peso: 5.640 kilos (- 3,9 SDS). Talla 66 (3,6 SDS), rasgos dismorficos: frente amplia y prominente, filtro nasal largo y poco marcado microretrognatia, apéndice preauricular

izquierdo y clinodactilia. Desarrollo psicomotor por debajo de la normalidad.

Se realizó cariotipo:

Presencia de una inversión para céntrica en el brazo largo del cromosoma 7 46, xx, inv (7) (q21.12; q34) Fenotípicamente la paciente recuerda al síndrome de Silver Russell, se procedió a estudio de disomía uniparental del cromosoma 7, utilizando marcadores de DNA tanto del brazo corto como marcadores situados en la región invertida del brazo largo del cromosoma 7, para determinar desequilibrios cromosómicos crípticos, realizándose Array-CGH. No mostró desequilibrios en el cromosoma 7, manifestó delección 5 MB en la región 3p13-12.3. Se confirmó con técnica FISH mediante el empleo de los BACS:RP11-781E16 y RP11-79°5.

Estas mismas sondas se aplicaron a padres, confirmando una anomalía cromosómica *de novo* independiente de la inversión del cromosoma 7 diagnosticada.

Se le practicó:

RNM: Adenohipofisis hipoplásica, silla Turca pequeña. Análisis: completos normales. Eco abdominal: normal.

A 3,7 años seguía con pérdida velocidad de crecimiento (VC) Talla 75 cms (-7,7 SDS) Peso 7.120 gs, (-3,8 SDS) TANNER 1, Edad Ósea (EO) 9 meses. Se practicó IGF1 46 ng /ml (52-297) y Test de Hipoglucemia Insulinica con pico máximo de 4 y Glucemia de 0,23 Iniciándose tratamiento con GH (dosis 0,035 mgs /k.) A los 2 años de tratamiento la V.C es de +/- 10 cms/ año, tolera alimento, no vomita, su desarrollo psicomotor ha mejorado. Y sobre todo su calidad de vida.

P2/d3-074

EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO, GENÉTICA E INFLUENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL SÍNDROME DE NOONAN.

C.E. Heredia Ramírez ⁽¹⁾, L. Castro-Feijóo ⁽¹⁾, C. Jaramillo ⁽¹⁾, E. Balboa ⁽²⁾, J. Barreiro ⁽¹⁾, P. Cabanas ⁽¹⁾, J. Eiris ⁽³⁾, I. Martínez ⁽³⁾, J.R. Fernández Lorenzo ⁽³⁾, A. Carracedo ⁽²⁾, F. Barros ⁽¹⁾, M. Pombo ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Dto. de Pediatría, Hospital Clínico Universitario (CHUS), Santiago de Compostela. ⁽²⁾ Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, CIBERER. ⁽³⁾ Dto. de Pediatría, CHUS, Santiago de Compostela, A Coruña.

Introducción:

El síndrome de Noonan (SN) se caracteriza por la presencia de talla baja en alrededor del 50% de los casos, sin embargo la base biológica del fallo del crecimiento aun no es clara.

Metodología:

Estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes con sospecha de síndrome de Noonan en el periodo 1993-2009 que han sido estudiados en el CHUS. 1) Valoración fenotípica según los criterios de van der Burgt 2) Estudio genético de los genes PTPN11, SOS1, RAF1 y KRAS 3) Evaluación del crecimiento y estudio del eje GH-IGF1.

Resultados:

Se evaluaron 26 niños con sospecha de SN según los criterios de van der Burgt, cumpliendo criterios 12 pacientes (46%), 41,7%(n=5) niñas y 58,3%(n=7) niños. Promedio de edad en primera consulta 8,8 años (a), consultando las niñas a la edad de 7,6a y los varones a los 9,6a. Edad gestacional promedio 38,7 semanas con SDS longitud -0,5. Talla diana: varones 166,4 (SDS-1,58) y mujeres 160,5 (SDS-0,5). El SDS de talla inicial es menor en niñas que niños; 3 pacientes ya habían iniciado su desarrollo puberal; la edad ósea tenía un retardo mayor a 2 años y la talla parental ajustada es de SDS-1,09. El 33% tenían valores inferiores al rango normal para IGF1 o IGFBP3. 41%(5/12) fueron diagnosticados de déficit de GH, 2 niños y 3 niñas y presentaban un SDS de talla pretratamiento de -3,07. Se inicia tratamiento con GH y al año se observa un aumento de la velocidad de crecimiento promedio de 8 cm/año y variación de SDS talla de 0,54. En la Tabla 1 se compara el crecimiento de los pacientes en quienes han alcanzado la talla final con y sin tratamiento de GH. En cuanto al estudio molecular el 25% (n=3) presenta alteraciones genéticas (2=PTPN11, 1=SOS1). Los pacientes con mutación en PTPN11 tienen estenosis pulmonar y asocian a déficit de GH.

Conclusiones:

1) El 25% de los pacientes tiene mutación genética en alguno de los genes estudiados. 2) La primera consulta a la unidad de endocrinología se efectuó antes en las niñas. 3) El 41% tiene déficit de GH asociado. 4) El tratamiento con GH en estos pacientes parece ser eficaz.

Paciente	Déficit de GH		Sin Tratamiento		
	1	2	1	2	3
Talla inicial cm (SDS)	121,9 (-3)	115,8 (-2,74)	143,4 (-1,84)	127,7 (-2,82)	130,6 (-2,01)
Talla Diana cm (SDS)	156,9 (-1,06)	162,7 (-2,22)	165,2 (-1,81)	168,5 (-1,31)	161 (-2,47)
Talla año tratamiento cm (SDS)	133,3 (-2,66)	125,7 (-2,01)	NA	NA	NA
Pronóstico talla final inicial cm (SDS)	158,2 (-0,87)	165,3 (-1,75)	NA	NA	NA
Velocidad de crecimiento al año con tto cm (SDS)	7,14 (0,9)	8,03 (3,35)	NA	NA	NA
Talla Final cm (SDS)	153 (-1,74)	173,1 (-0,47)	152,6 (-3,86)	146,2 (-3,56)	163,5 (-2,06)

P2/d3-75

ADENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE GH.

P. Garzón Lorenzo, M. Clemente León, M. Albisu Aparicio, M. Gussinyé Canadell, D. Yeste Fernández, A. Carrascosa Lezcano.

Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción:

El adenoma hipofisario productor de GH es un tumor poco frecuente en pediatría, que supone alrededor de un 10% de todos los adenomas hipofisarios. Puede ocasionar sintomatología importante como hipertensión intracraneal, defectos visuales, acromegalia, talla alta o diabetes mellitus por resistencia insulínica. El tratamiento consiste en cirugía, tratamiento médico con análogos de somatostatina (lanreótido) o antagonistas del receptor de GH (pegvisomant) y radioterapia si existen restos tumorales. Además es necesario el tratamiento sustitutivo de otros déficits hormonales que puedan aparecer tras la cirugía de resección hipofisaria.

Caso clínico:

Paciente varón de 10 años que consulta por cefalea de un año de evolución y defecto visual campimétrico (hemianopsia bitemporal). A la exploración física destaca: peso 60 kg (+ 2,2 DS), talla 160 cm (+ 2.5 DS), velocidad de crecimiento de 9 cm/año en el último año, manos y pies de gran tamaño, Tanner G2 P2 (volumen testicular 8/8). La TAC craneal muestra una masa sellar compatible con macroadenoma hipofisario. En la analítica hormonal se observa: GH: 21,7 ng/ml, IGF-1: 1,108 ng/ml, T4: 4,63 mcg/dl, T4 libre: 0,69 ng/dl, TSH: 2,56 mUI/L, LH: 0,15 UI/L, FSH: 0,99 UI/L, prolactina: 83,7 ng/ml, testosterona < 4 ng/dl. ACTH: 24,5 pg/ml, cortisol: 8,15 mcg/dl, glucemia: 94 mg/dl, insulina 32,3 mU/l.

La edad ósea es 12 años y 6 meses. Se realiza resección endoscópica transesfenoidal del adenoma hipofisario, incompleta por invasión del seno cavernoso izquierdo. El estudio anatomopatológico del tumor muestra un adenoma difuso con inmunoeexpresión difusa para GH y focal para prolactina.

Presenta buena evolución clínica postoperatoria, iniciándose tratamiento con hidrocortisona vo, levotiroxina vo y lanreótido subcutáneo. En las analíticas de seguimiento se observa una disminución de los valores de GH: 4,37 ng/ml, IGF-1: 985 ng/ml y prolactina: 27,5 ng/ml.

Comentarios:

El caso que exponemos es el primero en nuestro hospital en más de 30 años. Ante un paciente pediátrico que presente un aumento de la velocidad de crecimiento, rasgos acromegálicos, cefalea y/o

alteraciones visuales, es necesario pensar en un adenoma hipofisario productor de GH, a pesar de su escasa prevalencia en pediatría.

P2/d3-76

UTILIDAD DE LA GH EN DEFECTOS DE OSIFICACIÓN POR DISTRACCIONES ÓSEAS EN EL RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO FAMILIAR (RHF).

M. Aguilar Quintero, C. Mata Rodríguez, R. Cañete Estrada.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción:

El RHF consiste en un defecto genético que ocasiona una reabsorción deficitaria de fosfatos en el túbulo contorneado proximal y una disminución en la producción de calcitriol. Clínicamente se caracteriza por deformaciones óseas y talla baja.

Casos clínicos:

Hermanas gemelas homocigotas diagnosticadas de raquitismo hipofosfatémico familiar ligado a X (se estudió el gen PHEX encontrándose la mutación c.1965+1G>T en heterocigosis en ambas hermanas). En tratamiento con calcitriol y solución de Julie desde los 3 años de vida. Esta última se administra cada cuatro horas. Al diagnóstico presentaban signos raquíticos en epífisis de huesos largos, coxa vara intensa en ambas rodillas, retraso en la edad ósea y talla baja. Analíticamente se encontró hipofosfaturia, hipofosfatemia, fosfatasa alcalina muy elevada, con calcemia normal y PTH ligeramente elevada. Se instauró tratamiento con fosfatos y calcitriol que mantienen actualmente, lográndose una mejoría en los signos raquíticos óseos y un buen control de los parámetros analíticos. A lo largo de la evolución continúan con talla baja por lo que a los 15 años de edad deciden realizarse un alargamiento óseo. Se practica osteotomía femoral bilateral y colocación de Fijador Axial Dinámico. A los 3 meses se suspende la elongación consiguiendo una talla final de 152,4 cm en una niña y 150 cm en la otra. A los 14 meses del alargamiento aún se visualiza tejido fibroso sin formar callo de fractura, lo que impide retirar el alargador óseo. Se decide solicitar el uso compasivo de GH ya que los primeros trabajos publicados al respecto parecen demostrar un efecto beneficioso sobre la velocidad de crecimiento y una mejora de la reabsorción del fósforo y, por tanto, de la fosforemia, aumentando el pico óseo. Realizan el tratamiento con GH a dosis de 0,035 mg/kg durante 6 meses. Tras lo cual se observa una consolidación completa del callo de fractura en ambos casos pudiéndose retirar el alargador óseo.

Conclusión:

Se ha visto la utilidad del uso de la GH para el tra-

tamiento de los defectos de osificación en el RHF, consiguiendo muy buenos resultados. Aún se requieren estudios más extensos para demostrar su efectividad y el mecanismo de ésta.

P2/d3-077

MOSAICISMO 45,X / 46, X(DER X) T (X;14) EN UNA PACIENTE CON TALLA BAJA Y ACORTAMIENTO DE BRAZOS SIN OTROS RASGOS DE SÍNDROME DE TURNER NI TRISOMÍA 14.

K.E. Heath ^(1,2,3), S. Benito ^(1,2,3), E. Barroso ^(1,2,3), M.A. Mori ^(1,2,3), R. Gracia ⁽⁴⁾, A. Delicado ^(1,2,3).

⁽¹⁾ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGE-MM), Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁽²⁾ IdiPAZ. ⁽³⁾ CIBERER, ISCIII, Madrid. ⁽⁴⁾ Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción:

Defectos en *SHOX* o en sus reguladores ocurren en individuos que presentan discondrosteosis de Léri-Weill (DLW), caracterizado por talla baja y la deformidad de Madelung. La incidencia de alteraciones en dicha región es de ~1/1.000 en la población general.

Caso clínico:

Niña de 8,5 años en fase puberal 2 remitida para estudio por talla baja disarmónica (-2,18 DE) con un ratio de altura/envergadura de 0,93 indicativo de posible displasia esquelética. No presenta deformidad de Madelung. El estudio radiológico evidencia regiones osteoporóticas en manos, sugestivas de síndrome de Turner (ST), en presencia de ovarios normales. Aporta estudio de cariotipo normal, realizado previamente en otro laboratorio.

Métodos:

MLPA de *SHOX/PAR1* (P018D1) y regiones subteloméricas (P036E1, P291A1), cariotipo, FISH, *array* CGH (BlueGnome, Illumina) y análisis de microsatélites.

Resultados:

Mediante MLPA se detectó una delección completa del cromosoma X, indicativa de ST. Se realizó un nuevo cariotipo que demostró la existencia de un mosaico con dos líneas celulares (50%) 45,X/46,X add(X):(?::p22.1-pter). Para identificar el material extra adherido al brazo corto del cromosoma X, se realizó MLPA de regiones subteloméricas observándose un posible aumento de dosis de la región 14q32.33 que se confirmó mediante FISH con sonda "painting" del cromosoma 14. La región trisómica se delimitó mediante *array* CGH. La ausencia de señal de las sondas de *SHOX*, *STS* y *KAL1* mediante FISH, delimitó la delección en Xp22.3. Mediante el análisis de microsatélites se determinó que el

cromosoma X ausente y el derivado eran de origen paterno. Los estudios de cariotipo de los padres eran normal.

Conclusiones:

La niña es mosaico para dos líneas celulares: 45,X y otra línea con un derivado X que conlleva una monosomía Xp22.3 asociada a trisomía 14q. La niña presenta talla baja y acortamiento de brazos sin otros rasgos del ST. Tampoco manifiesta rasgos de trisomía 14. Por ello, pensamos que el cromosoma derivado está preferentemente inactivado. En conclusión, solo la combinación de técnicas tradicionales como el cariotipo junto con las más modernas, *array* CGH y MLPA, nos ha permitido obtener un diagnóstico preciso de este caso.

P2/d3-078

DETECCIÓN DE 4 CASOS DE ESCOLIOSIS DURANTE EL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH).

C. Mata Rodríguez, M. Aguilar Quintero, R. Cañete Estrada.

Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Introducción:

Los efectos adversos descritos con el tratamiento sustitutivo con hormona del crecimiento recombinante humana (rhGH) surgen durante los primeros meses de tratamiento y desaparecen de forma espontánea o con reducción de la dosis. En los niños la incidencia de efectos adversos es infrecuente, entre los cuales se encuentran afecciones osteomusculares como rigidez en las extremidades, mialgias y artralgias. La escoliosis es una alteración ortopédica encontrada en pacientes afectados del síndrome de Prader Willi o alteraciones en el gen *SHOX*, pero no se han descrito en pacientes con déficit de GH idiopático tratados con rhGH. Se comunican cuatro casos de déficit idiopático de GH en tratamiento sustitutivo que en el curso del mismo desarrollaron escoliosis moderada-grave, con suspensión del tratamiento.

Casos clínicos:

Cuatro niños entre 14 y 18 años (dos mujeres y dos hombres) diagnosticados de déficit de GH idiopático de acuerdo a criterios actuales y tratados con rhGH, desarrollaron escoliosis moderada-grave. Recibían tratamiento con rhGH a 0,03 mg/kg/24h subcutánea, siete días en semana. Dos pacientes mostraron escoliosis tras dos años de tratamiento, y otros dos en el curso del primer año. Todos advirtieron actitud escoliótica un par de meses antes de la revisión clínica, y se suspendió el tratamiento sustitutivo. Tres niños desarrollaron curva dorsal derecha entre 30° y 65°,

además de curva lumbar izquierda de 30°, una curva dorsal izquierda de 65°. Dos precisaron tratamiento quirúrgico y el resto tratamiento rehabilitador con corsé.

Conclusiones:

En la ficha técnica de los distintos preparados de rhGH no aparece la escoliosis como efecto adverso, pero al estar descrita en otras patologías, induce a sospechar que puede estar en relación al tratamiento en pacientes deficitarios. Aunque la escoliosis puede producirse y acentuarse en períodos rápidos de crecimiento, se debería monitorizar en todo paciente puberal los signos clínicos en niños con tratamiento con rhGH. ¿Sería recomendable realizar estudio radiológico previo en todos los pacientes que inicien tratamiento con rhGH, al menos en el período puberal? Futuros estudios podrían concluir y aclarar un nuevo efecto adverso no descrito.

P2/d3-079

EVALUACIÓN DEL DESARROLLO ANTROPOMÉTRICO EN NIÑOS ENURÉTICOS.

R. Espino Aguilar, Grupo Edane.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario, Sevilla.

Objetivo:

Evaluar el desarrollo antropométrico en niños de ambos sexos diagnosticados de Enuresis Nocturna Primaria Monosintomática (ENPM) según las distintas opciones de tratamiento.

Material y Métodos:

Serie de casos longitudinal en el que se incluyeron 548 niños y niñas de 5 a 10 años de edad sin signos de desarrollo puberal inminente (estadio de Tanner I). Los niños se incluyeron en el momento del diagnóstico de la ENPM. Se procedió a la evaluación de sus parámetros antropométricos en el momento del diagnóstico y tras uno y dos años de tratamiento. También se evaluó la evolución de la enuresis a lo largo del estudio.

Resultados:

Los sujetos con ENPM no presentan alteraciones antropométricas cuando se comparan sus datos con los valores estándar de talla, peso e IMC. En general, tras dos años de tratamiento de la enuresis no se observan alteraciones en los mencionados parámetros (excepto una disminución en el peso en el caso de los niños). Si encontramos una disminución significativa en la talla y en el peso en aquellos niños sometidos a terapia conductual con o sin alarma. La odds de curación tras uno y dos años de tratamiento se multiplica por 1,41 (IC 95%: 0,85-2,34) y 1,52 (IC 95%: 0,86-2,70) cuando se compara la desmopresina (y observación) con todas las demás opciones.

Conclusiones:

En el presente estudio, antes del tratamiento de la ENPM, los niños presentan una talla, peso e IMC similares a la de los niños sanos de su misma edad y sexo. Estos parámetros sólo se ven alterados en el caso de utilizar como opción la terapia conductual asociada o no a alarma. La desmopresina parece aumentar la probabilidad de curación tras uno y dos años de tratamiento.

P2/d3-080

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (RHGH) SOBRE LA FUNCIÓN SUPRARRENAL EN PACIENTES CON DÉFICIT DE GH AISLADO IDIOPÁTICO (GHD).

B. Huidobro Fernández, M.C. Martínez López, M. Fontecha García-de-Yébenes, B. Roldán Martín, A. Rodríguez Sánchez, M.D. Rodríguez Arnao.

Metabolismo y Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción:

El tratamiento con rhGH en pacientes con déficit orgánico de GH puede ocasionar una crisis de insuficiencia suprarrenal, bien por desenmascarar una insuficiencia suprarrenal hasta entonces subclínica o por disminución de la biodisponibilidad de hidrocortisona en pacientes que ya recibían tratamiento sustitutivo con corticoides. Este efecto se ha atribuido a la inhibición que ejerce la GH sobre el enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I (11βHSD1). Esta enzima cataliza la conversión de cortisona (inactiva) a cortisol (activo) y de su inhibición resultaría una disminución de los niveles de cortisol.

Objetivos:

Valorar la incidencia de insuficiencia suprarrenal en niños con GHD, tras la instauración de tratamiento con rhGH.

Sujetos y Métodos:

Estudio observacional retrospectivo. Inclusión: niños con GHD (resonancia magnética craneal normal) en tratamiento sustitutivo con rhGH. Variables recogidas: cortisol basal (09:00 am), dosis de rhGH, tiempo de tratamiento, IGF-I, sexo, edad, datos auxológicos (valores absolutos y Z-score), otros fármacos recibidos.

Resultados:

Se realizaron 39 determinaciones de cortisol basal en 22 pacientes (20 niños, 2 niñas). La edad de los pacientes incluidos fue de 12,5±2,4 años (media±DE). Los niveles de cortisol basal previo al inicio del tratamiento fueron de 13,2±7,9 µg/dL. No se observaron diferencias significativas con los valores de cortisol basal durante el tratamiento con

rhGH ($13,3 \pm 5,5$ $\mu\text{g/dL}$). La duración media del tratamiento con rhGH fue de $20,9 \pm 12,6$ meses. No se observó asociación entre la duración del tratamiento, la dosis de rhGH, ni los niveles séricos de IGF-I con las cifras de cortisol basal. En dos pacientes se obtuvieron valores de cortisol por debajo de 7 $\mu\text{g/dL}$ y en ambos casos se realizó otra determinación urgente que fue normal (10,8 y 11,9 $\mu\text{g/dL}$).

Conclusiones:

No hemos encontrado ningún paciente con GHD y RM craneal normal en los que el tratamiento con rhGH originara insuficiencia suprarrenal.

Probablemente, a pesar del efecto de la rhGH sobre la 11 β HSD1, la biodisponibilidad del cortisol sólo se afecta en pacientes con reserva inadecuada del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, como ocurre en el déficit de GH de origen orgánico o en las deficiencias múltiples de hormonas hipotálamo-hipofisarias.

P2/d3-081

VALORACIÓN PONDEROESTATURAL A LOS 5 AÑOS EN PRETÉRMINOS DE PESO INFERIOR A 1.500 GRAMOS SIN CRECIMIENTO RECUPERADOR. CARACTERÍSTICAS PERINATALES.

J.L. Guerra Díez, C. Luzuriaga Tomás, R. Galván Robles, T. Galván Luzuriaga.

Endocrinología Infantil, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción:

El aumento de la incidencia de los grandes pretérminos y su disminución de morbi-mortalidad en periodo perinatal aconseja la realización de un seguimiento de su desarrollo ponderoestatural por neonatólogos y endocrinólogos, para estudiar correctamente si no existe crecimiento recuperador y evitar complicaciones futuras por riesgo metabólico.

Objetivo:

Detección de pacientes con talla inferior a -2 SDS, comprobar si cumplen condición de SGA, análisis de sobrepeso y/o obesidad, análisis de la patología perinatal que pudo repercutir en la talla baja. Valorar estudio de eje GH-IGF-1.

Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con peso natal <1.500 gramos, controlados en neonatología durante 5 años. Patrones de referencia: condición de SGA Delgado 1996, crecimiento postnatal Orbegozo 2004 e internacionales de Cole para IMC.

Resultados:

Población a estudio 124. Seguimiento a los 5 años 61. En 7 talla inferior a -2 SDS (11,4%). Tres pro-

ceden de un embarazo triple. Gestaciones de 27 a 30 semanas. Se asocia condición de SGA en 27 (21,8%), de los que solamente un niño no recupera talla y su IMC es de 18,74 cumpliendo criterio de sobrepeso por el estudio Cole y las tablas de referencia utilizadas. Los otros 6 no recuperadores de talla no-sobrepeso. En cuanto a patología perinatal: 5 pacientes fueron diagnosticados de membrana hialina, uno taquipnea transitoria y una hemorragia pulmonar. Cuatro presentaron persistencia del conducto arterioso y tres sepsis. Ninguno presentó hipotiroidismo transitorio ni patología digestiva (enterocolitis/reflujo gastroesofágico).

Cinco pacientes controlados en endocrinología infantil y 2 pendientes de valoración. Dos niñas deficit de GH. La IGF-1 $>P_{2,5}$ $<P_{50}$. Iniciado tratamiento con GH en una paciente y pendiente en otra. Tres niños normosecretores de GH (dos test disociados) e IGF-1 próximas a P_{50} . De los 3 de parto triple: 1 niña deficitaria y tratada, dos niños (uno test disociados y otro normosecretor)

Conclusión:

Es necesario clasificar a los pacientes según criterios SGA al nacimiento y realizar un seguimiento exhaustivo de su crecimiento y peso. Descartada la condición de SGA debe estudiarse el eje GH-IGF-1. En pacientes no SGA y normosecretores de GH ¿sería una nueva indicación de tratamiento con GH?

P2/d3-082

PEQUEÑOS PARA SU EDAD GESTACIONAL SIN RECUPERACIÓN POSTERIOR DEL CRECIMIENTO.

M. Doyle Sánchez, A. Castillo, L. García Villaescusa, A. Moyano, C. Sánchez González, R. Ruiz.

Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Introducción:

El 15 – 10% de los recién nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG), no recuperan percentiles de crecimiento normales y son responsables de hasta un 30% de los adultos con talla baja. El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (GHR) revierte esta situación, alcanzando tallas concordantes con su genética y disminuyendo, además, el riesgo de desarrollar síndrome metabólico. Hemos querido conocer, con este estudio, la situación de nuestros pacientes PEG en tratamiento con GHR.

Material y Métodos:

Realizamos un estudio retrospectivo en los niños PEG que acuden a nuestra consulta de Endocrinología pediátrica y que han recibido GHR, por este motivo, durante más de 1 año. En ellos hemos re-

cogido su edad, sexo, somatometría al nacer y en cada consulta, la talla diana, la TA y los perfiles glucídicos y lipídicos antes y después de iniciar el tratamiento con GHR. Hemos analizado estas variables con el programa estadístico SPSS12.0

Resultados:

Obtuvimos 23 pacientes, de los cuales 13 eran varones y 10 niñas. Los más significativos se detallan en las siguientes Tablas.

Tabla 1. Descriptivos.

	media	mínimo	máximo
EG	36+6	28	42
PRN-SDS	-1,6	-3,0	1,9
LRN-SDS	-2,6	-4,8	-1,5
Edadinicio(mes)	87,7	48	160
VCprevia(SDS)	-2,1	-5,6	2,15
VC1año(SDS)	3,2	1,2	7,5
VC2año(SDS)	1,7	-0,8	4,6
VC3año(SDS)	1,3	-0,7	3,7

Tabla 2. Estadísticos.

Antes y después	TAS	TAD	IGF1 (ng/ml)	IGFBP3 (ng/ml)	G (mg/dl)	HbA1c (%)
Medias (pre y pos- tratamiento)	95,6	56,9	100,2	3,3	81,9	4,4 %
significación	0,52	0,001	<0,001	<0,001	0,005	<0,001

Antes y después	Insulina (ng/ml)	CoIT (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)
Medias (pre y pos- tratamiento)	2,4	165,7	59,0	93,4	56,9
significación	<0,001	0,220	0,382	0,041	0,035

Conclusiones:

1. El tratamiento con GHR ha sido muy efectivo, para mejorar su crecimiento, en todos los casos, obteniendo la máxima aceleración durante el primer año de tratamiento y apreciando una disminución en años posteriores.
2. El metabolismo hidrocarbonado empeoró en todos los aspectos valorados, mientras que el perfil lipídico mejoró, salvo los TG, tras el tratamiento con GHR. La TA diastólica, en valores absolutos, empeoró significativamente y no encontramos cambios significativos en la TA sistólica.

P2/d3-083

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRECOZ EN PACIENTE AFECTA DE DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA-SÍNDROME DE MORSIER.

R. Briones Pascual, R. Hoyos Gurrea, A. Mesas Aróstegui, J.D. Abril Rodríguez, J.L. Barrionuevo Porras.

Endocrinología Pediátrica y Dismorfología, Hospital Universitario Materno-Infantil Virgen de la Nieves, Granada.

Introducción:

La Displasia Septo-Óptica-Síndrome de Morsier (DSO-SM), consistente en la tríada *hipoplasia óptica*, *malformaciones cerebrales de línea media* y *disfunción hipotálamo-hipofisaria* se manifiesta habitualmente como baja o nula agudeza visual, nistagmo y/o convulsiones. El hipopituitarismo aparece en un 25% de casos y puede ya manifestarse en la etapa neonatal o más tardíamente.

Caso clínico:

Mujer de 26 meses en la actualidad, diagnosticada de DSO-SM en periodo perinatal.

Antecedentes familiares: sin interés.

Antecedentes personales: nacimiento a término. A las 48 horas de vida presenta hipoglucemia persistente, mala tolerancia alimentaria, y colestasis.

Exploración física al nacimiento normal, sin dismorfias. Peso 3.100 g., Longitud 49 cm.

Pruebas complementarias:

a) Período prenatal:

a. Ecografía fetal: dilatación ventricular cerebral severa.

b. Resonancia magnética cerebral: ventrículomegalia moderada, colpocefalia, dilatación de astas occipitales de ventrículos laterales y agenesia de *septum pellucidum*.

b) Período neonatal:

a. Estudio hormonal: déficit de ACTH, función tiroidea normal, prolactinemia normal.

b. Osmolaridad plasma/orina normal.

c. Ecografía transfontanelar y resonancia magnética: confirman DSO.

d. Fondo de ojo: hipoplasia de ambos nervios ópticos.

Evolución:

En periodo neonatal se inició tratamiento con hidrocortisona a dosis sustitutivas, y a los 2 meses y medio levotiroxina a dosis sustitutivas por aparición de hipotiroidismo central. La velocidad de crecimiento se mantuvo normal hasta el año de vida, objetivándose descenso brusco de la misma a partir de entonces. Se realizan sendos tests de estímulo para GH (clonidina y arginina) con pico máximo de 4,5 y 2,5 µg/l respectivamente. Se inició entonces tratamiento con somatotropina (dosis: 0,03 mg/kg/día), con posterior buena evolución auxológica (resumen en Tabla 1)

Tabla 1.

Edad	3 meses	5 meses	12 meses	18 m	22 meses	26 meses
Peso (DE)	6,26 kg	+0.61	-0.58	-1.96	-1.90	-1.4
Longitud (DE)	61,6 cm	+0.30	-0.24	-2.58	-2.12	-1.15
PC (DE)		-0.48	-1.78	-2.28		

Comentario:

La DSO es infrecuente y su sospecha puede ser difícil, especialmente en casos con normalidad fenotípica y oligosintomáticos. El déficit hormonal, habitualmente múltiple, suele acaecer durante la evolución del cuadro. En el caso expuesto un acertado diagnóstico prenatal permitió un mejor y más precoz abordaje terapéutico.

P2/d3-084

SÍNDROME DE NOONAN: RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO.

L. Salamanca Fresno, A.C. Barreda Bonis, R. Gracia Bouthelier.

Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción:

El síndrome de Noonan (SN) presenta gran variabilidad fenotípica. Las mutaciones en el gen PTPN11 comprueban el diagnóstico clínico en el 40%.

Material y Métodos:

Estudiamos 31 pacientes SN diagnosticados según los criterios de Van den Burgt. Se realiza un estudio descriptivo de dichos criterios, analizamos las alteraciones en el gen PTPN11 y establecemos una correlación genotipo-fenotipo.

Resultados:

El 67,7% de los casos fueron varones frente a un 32,3% de mujeres. La edad gestacional media fue de 38 semanas + 6 días y el peso y longitud media al nacimiento correspondieron a 3.039,6 g y 48,36 cm respectivamente. El 19,4% presentaban un familiar de primer grado con rasgos sugestivos. La edad media en que fueron remitidos a estudio fue a los 3,63 años de edad, con media de peso y talla en -1,006 y -1,96 desviaciones estándar respectivamente. El 51,7% presentaban una talla inferior al percentil 3 y en un 24,1% de los casos la talla se situaba entre el percentil 3-10. La facies resultó típica o sugestiva en un 93,5% de los casos y las alteraciones torácicas en un 64,5% de los pacientes. Un total de 22 casos (71%) presentaron cardiopatía siendo las más frecuentes la estenosis pulmonar (57%) y la miocardiopatía hipertrófica (7%). Se recoge también la frecuencia de criterios menores: retraso psicomotor o del lenguaje (45,8%), maldescenso testicular (41,7%) y alteraciones hemato-oncológicas (45,1%). El estudio genético demostró mutaciones en el gen PTPN11 en el 38,7% de los pacientes, con 2 casos de polimorfismo en dicho gen. El cariotipo resultó normal en el 92,9% de los pacientes, los niveles de IGF1 fueron bajos en el 30,8% y la edad ósea se constató retrasada en el 38,7% de los casos. Los pacientes PTPN11 positivos presentaban al nacimiento una longitud en per-

centiles y desviaciones estándar significativamente inferiores ($p < 0,05$) a los PTPN11 negativos.

Conclusiones:

El diagnóstico de SN basado en las características clínicas puede ser difícil, especialmente en ausencia de cardiopatía o en pacientes de edades más avanzadas. El porcentaje de pacientes encontrados con mutaciones en el gen PTPN11 son muy similares a los descritos en la literatura.

P2/d3-085

ESTUDIO DE LOS DIFERENTES NUTRIENTES Y APOORTE CALÓRICO EN RELACIÓN A LA GANANCIA EN PESO Y TALLA HASTA LOS 5 AÑOS EN PRETÉRMINOS MENORES DE 1.500 GRAMOS.

C. Luzuriaga Tomás, J.L. Guerra Díez, T. Galván Luzuriaga, J.R. Galván Robles.

Endocrinología Infantil, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción:

La nutrición del pretérmino debe ser con aporte calórico y nutrientes en cantidades adecuadas para incrementar el peso/talla correctamente, sin repercusión metabólica.

Objetivo:

Analizar si el aporte calórico y de los diferentes nutrientes influye significativamente en el crecimiento postnatal inmediato y posterior.

Material y Métodos:

Estudio retrospectivo de 124 pacientes con peso natal < 1.500 gramos ingresados en Hospital de Referencia. Análisis de crecimiento hasta los 5 años. Calculados aporte calórico y nutrientes recibidos a los 7-15 días, 1-2 meses. La nutrición por niño es la suma de: nutrición parenteral y enteral (leche materna, pretérmino, y maternizadas de inicio + suplementos energéticos). El aporte calórico, proteínas, lípidos e hidratos de carbono se expresan como gr/kg/día. Referencias: SGA/AGA Delgado 1996; crecimiento postnatal Orbegozo 2004.

Resultados:

No significación estadística por sexo. Son SGA 27 (21,8%); lo que reciben como aporte calórico ($134,3 \pm 11,9_{vs} 126,3 \pm 18,3$), proteico ($3,7 \pm 0,4_{vs} 3,4 \pm 0,8$) e hidratos de carbono ($21,3 \pm 4,94_{vs} 18,00 \pm 5,50$) a los dos meses es significativo frente a los AGA; no en aporte de lípidos.

En 61 pacientes medidos a 5 años, la SDS de talla es < -2 en 7 pacientes (no recuperadores). Comparados con los recuperadores (SDS > -2) hay significación estadística en aporte calórico ($83,2 \pm 16,2_{vs} 108,6 \pm 21,2$), proteínas ($2,5 \pm 0,4_{vs} 3,2 \pm 0,6$) y lí-

pidos recibidos a los 15 días, y solo lípidos a 7 días ($2,0 \pm 1,1$ vs $3,8 \pm 1,3$) La SDS de talla a los 5 años se correlaciona con aporte calórico, proteínas, hidratos de carbono y lípidos recibidos a los 15 días. La talla al año con hidratos de carbono a los 15 días y 1 mes. Peso al año con hidratos de carbono y lípidos a los 15 días. Peso a los 3 años con aporte calórico recibido al 1 y 2 meses y peso a 5 años con proteínas y lípidos de los 15 días y aporte calórico al mes.

Conclusión:

Los SGA reciben más calorías y nutrientes y recuperan mejor su crecimiento postnatal. La nutrición a los 15 días de vida es clave tanto en proteínas como en aporte calórico para el crecimiento. La significación estadística de los otros nutrientes, no se mantiene por igual en nuestro estudio para los pacientes no recuperadores en talla a los 5 años.

Metabolismo y nutrición

P2/d3-086

OBESIDAD INFANTIL: FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y PARA DIABETES TIPO 2. EVOLUCIÓN A MEDIO PLAZO CON UNA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO CON IMPLICACIÓN FAMILIAR.

R. Espino Aguilar ⁽¹⁾, L. Acosta Gordillo ⁽¹⁾, G. Cruz Guerrero ⁽¹⁾, B. Camacho Magriñan ⁽¹⁾, L. López-Canti Morales ⁽¹⁾, M.M. Vilorio Peñas ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría.

⁽²⁾ Análisis Clínicos. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla.

Introducción:

La relación entre obesidad, diabetes tipo 2 (DM2) y FRCV es un hecho ampliamente contrastado que va a originar numerosas complicaciones en los pacientes obesos.

Planteamiento del trabajo:

Investigar la presencia de estos factores de forma precoz (primera consulta) y estudiar, en el tiempo (3 años), si el hallazgo temprano de estos repercute de forma positiva en la implicación familiar.

Material y Métodos:

53 niños obesos menores de 14 años (44 % mujeres, 56 % varones) remitidos y seguidos en consulta durante 3 años. Se recogen AF de riesgo cardiovascular y para DM2; encuesta de valoración del problema y grado de implicación familiar (bajo, medio, alto), datos antropométricos, laboratorio, presión arterial, edad ósea y evolución a los 3 años.

Resultados:

3 subgrupos por edad/sexo: menores de 5 años (17%), entre 5-10 años (47%) y entre 10-14 años

(36%). Todos presentaban AF/AP de riesgo para obesidad. Analizamos los puntos de vista de la familia, entorno familiar y escolar, respecto a la obesidad del paciente. 51% mostraron buena disposición y solo un 28 % de los padres mostraron implicación significativa.

Hallamos valores elevados de glucemia, insulina e índice HOMA como datos significativos de riesgo de DM2 y como FRCV, hipercolesterolemia, PCR elevada e HTA.

A los 3 años un 75 % lograron buenos resultados a nivel dietético, antropométrico y analítico. No encontramos diferencias significativas en la evolución del IMC entre los pacientes con factores de riesgo y los que no los presentaban pero si fue importante el grado de implicación familiar.

Discusión:

A mayor implicación familiar mayor disminución del IMC. Un porcentaje de pacientes obesos van a responder favorablemente a pesar de no presentar factores de riesgo ni encontrarse en el seno de una familia con especial implicación. A mayor edad mayor número de factores de riesgo y mayor dificultad para el seguimiento y buenos resultados. Las mujeres han respondido de manera más positiva aunque sin diferencias significativas. Un 32 % de pacientes dejaron de ser obesos. No encontramos diferencias significativas entre el grado de implicación familiar, la evolución del IMC y la persistencia en el tiempo de FRCV o de riesgo para DM2.

Conclusiones:

Con independencia del diagnóstico precoz de FRCV / factores para DM2, la implicación familiar es fundamental para obtener resultados favorables en la obesidad infantil.

P2/d3-087

HÁBITOS DIETÉTICOS DE LA POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL GADITANA SEGÚN NIVEL SOCIOECONÓMICO-EDUCATIVO DE LOS PADRES Y ESTADO NUTRICIONAL DEL NIÑO/A.

S.A. Villagrán Pérez ⁽¹⁾, J.L. Lechuga Campoy ⁽¹⁾, A. Rodríguez Martín ⁽²⁾, J.P. Novalbos Ruiz ⁽²⁾, J.M. Martínez Nieto ⁽²⁾, A. Lechuga Sancho ⁽¹⁾.

⁽¹⁾Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁽²⁾Salud Pública, Universidad de Cádiz.

Introducción:

La asociación entre factores socioeconómicos-educativos de los padres con hábitos dietéticos y estado nutricional del niño/a es difícil de establecer. El estudio Enkid observó que familias de nivel elevado, presentaban mejores hábitos dietéticos y menor probabilidad de sobrepeso-obesidad.

Objetivo:

Determinar los hábitos dietéticos de la población desde los 3 a 16 años y su relación con el nivel laboral-educativo familiar, según el estado nutricional del niño/a.

Material y Métodos:

Estudio observacional transversal de la población gaditana entre los 3 y 16 años, realizándose encuesta de contenido socioeconómico-educativo y de hábitos dietéticos familiares, utilizando los siguientes indicadores: desayuno (D), realizar las 5 comidas diarias recomendadas (5CD) y comer entre horas "picoteo" (P). Clasificamos el grado laboral del padre y la madre: manual (PM y MM), grado medio (PGM y MGM) y directivos (PD y MD); y el nivel educativo: sin estudios-graduado escolar (PG y MG), BUP-FP (PBUP-FP y MBUP-FP) y universitarios (PU y MU). Muestreo bietápico. Tamaño muestral 1.283 sujetos: 677 chicos (52,8%) y 606 chicas (47,2%).

Resultados:

Para el total de la población los indicadores dietéticos aumentan significativamente conforme existe mayor nivel laboral y educativo de los padres: Desayuno (Padre: PM: 90,1% frente PD: 96,8% y PG: 91,15% frente PU: 96,6%; Madre: MM: 89,2% frente MD: 95,8% y MG: 91,1% frente MU: 97,1%). Las 5 comidas diarias: (Padre: PM: 46,2% frente PD: 66,7% y PG: 46,7% frente PU: 66,8%; Madre: MM: 42,2% frente MD: 69,7% y MG: 45,8% frente MU: 70%). Mientras que el "picoteo" disminuye de forma significativa conforme existe mayor nivel laboral y educativo: (Padre: PM: 38,1% frente PD: 25,0% y PG: 37,6% frente PU: 27,4%; Madre: MM: 40,7% frente MD: 16,8% y MG: 39,3% frente MU: 21,9%). Dicha tendencia, según el estado nutricional del niño/a: sobrecarga ponderal (SSP: sobrepeso + obesidad) y no sobrecarga ponderal (NSP: bajo peso + normopeso), se aprecia en el Desayuno y en el "picoteo" solamente en el grupo de niños/as NSP, mientras que en las (5CD) se observa de forma generalizada. Excepciones a lo anterior serían nivel estudios padre para (D) y (P); y nivel laboral padre para (5CD).

Conclusiones:

Un nivel laboral-educativo elevado de los padres se asocia significativamente a mayores proporciones de cumplimiento de hábitos dietéticos saludables: (D) y (5CD), y a un menor hábito de (P). Según el estado nutricional dichas tendencias únicamente se cumplen en el grupo de niños/as (NSP) para el (D) y (P), mientras que para (5CD) se observa de forma generalizada.

P2/d3-088

HÁBITOS DIETÉTICOS EN UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN INFANTO-JUVENIL DEL SUR DE ESPAÑA SEGÚN SU ESTADO NUTRICIONAL.

S.A. Villagrán Pérez ⁽¹⁾, J.M. Martínez Nieto ⁽²⁾, J. Lechuga Campoy ⁽¹⁾, A. Rodríguez Martín ⁽²⁾, J.P. Novalbos Ruiz ⁽²⁾, A. Lechuga Sancho ⁽¹⁾.

⁽¹⁾Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. ⁽²⁾Salud Pública, Universidad de Cádiz.

Introducción:

Los hábitos dietéticos constituyen un factor primer orden que en interacción con múltiples factores personales y ambientales, son responsables del estado nutricional. Estudios como el EnKid describen hábitos alimentarios relacionados con el sobrepeso/obesidad infanto-juvenil: no desayunar, no realizar 5 comidas diarias y comer entre horas.

Objetivo:

Determinar hábitos dietéticos de la población desde los 3 a 16 años y su relación con el estado nutricional.

Material y Métodos:

Estudio observacional transversal de población escolarizada en la ciudad de Cádiz entre 3 y 16 años, realizándose exploración de parámetros auxológicos y encuesta de hábitos dietéticos. Indicadores empleados: desayunar (D), realizar 5 comidas diarias (5CD), comer entre horas "picoteo" (P) y estado nutricional (sobrecarga ponderal SP). Muestreo bietápico. Estudiados 1.283 sujetos: 677 chicos (52,8%) y 606 chicas (47,2%).

Resultados:

Hábitos dietéticos: desayuno (D) 93%, 5 comidas diarias (5CD) 52,9% y picoteo (P) 34,7%. El varón realiza (5CD) en proporción significativamente superior a las mujeres (57,2% frente a 48,5%), mientras que para (D) y (P) no existen diferencias estadísticamente significativas.

Las frecuencias de D y 5CD descienden significativamente conforme aumenta la edad: D: 97,2% (3-5 años) hasta 88,5% (13-16 años) y 5CD: 64,8% hasta 41,2% respectivamente. Siendo significativo en el total de la muestra y en ambos sexos, salvo en los varones para el (D). En el (P) encontramos un incremento progresivo con la edad, pero no significativo (P-infancia: 28,2% frente a P-adolescencia: 37,8%).

El cumplimiento de (D) y (5CD) es significativamente menor en los sujetos que tienen sobrecarga ponderal (SP: sobrepeso + obesidad) frente a los que no la tienen: D (SP: 89,8% frente a NSP: 94,4%) y 5CD (SP: 40,4% frente a NSP: 58,1%). Estas diferencias son estadísticamente significativas tanto en el conjunto

de la muestra como por sexos, salvo en el (D) en varones. En el caso del picoteo no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (SP:34% frente a NSP:34,8%).

Conclusiones:

Hábitos alimentarios como el desayunar y realizar 5 comidas diarias se encuentran en frecuencias similares a estudios previos nacionales.

La calidad alimentaria según los indicadores usados (desayunar, realizar 5 comidas diarias y "picotear") empeora conforme aumenta la edad y en aquellos sujetos con sobrecarga ponderal.

89

AGREGACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SOBREPESO U OBESIDAD.

J.J. Alcón Sáez, J. Álvarez, I. Torró, F. Aguilar, L. Blanquer, E. Lurbe.

Control del Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes, Servicio de Pediatría, Consorcio Hospital General Universitario, CIBERObn, Instituto de Salud Carlos III, Valencia.

El sobrepeso u obesidad en niños y adolescentes es una patología en continuo aumento constituyendo un problema de salud pública. El sobrepeso y la obesidad tienen repercusiones a corto y largo plazo entre las que destacan las consecuencias cardiovasculares y metabólicas.

Objetivo.

Analizar la prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico y su grado de agregación en niños y adolescentes remitidos a una Unidad de Referencia para evaluación del sobrepeso u obesidad.

Sujetos y Métodos.

Se incluyeron 290 niños y adolescentes (130 mujeres) con sobrepeso u obesidad (IMC $28,7 \pm 3$ kg/m²) y edades comprendidas entre 6 y 18 años (10 ± 3 años). A todos ellos se les realizó un estudio clínico con medida de PA clínica y monitorización ambulatoria de PA de 24 horas, glucemia e insulina basales y perfil lipídico. El grado de sobrepeso/obesidad se cualificó en base al IMC-z score. Se consideraron los criterios: HTA clínica valores de PA sistólica y/o diastólica $\geq P95$ específico para edad, sexo y talla; HTA ambulatoria valores de PA de actividad sistólica y/o diastólica $\geq P95$ específico para sexo y talla; resistencia insulina un índice de HOMA $>4,5$; hipercolesterolemia LDL $>P95$ (>130 mg/dl); hipoHDL $<P5$ (<40 mg/dl); hipertrigliceridemia $>P95$ (110 mg/dl). Los determinantes del número de factores de riesgo se analizaron mediante análisis de varianza múltiple.

Resultados.

La prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico fue de: 1) HTA clínica 2,8% y ambulatoria 11,8% (PA sistólica 19 casos, PA diastólica 3 casos y PA sistólica-diastólica 12 casos). 2) Índice de HOMA elevado 33%. 3) Hipercolesterolemia 5,1%. 4) HipoHDL 0,7%. 5) Hipertrigliceridemia 10,5%. El porcentaje de casos con uno o más factores de riesgo asociados al sobrepeso fue: un factor 33%, dos factores 8,6%; tres factores 1,7% y cuatro factores 0,3%. Los determinantes de la agregación de factores de riesgo fueron el IMC-z score ($p < 0,001$) y la edad ($p < 0,001$) sin influir el sexo. La presencia de HTA se acompaña de mayor prevalencia de índice de HOMA elevado así como mayor prevalencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. La presencia de índice de HOMA elevado se acompañaba de mayor prevalencia de hipertrigliceridemia.

Conclusiones.

Prácticamente la mitad de los niños presentan uno o más factores de riesgo asociados al sobrepeso. Si existe HTA la agregación de otros factores de riesgo se produce en la mayoría de los casos. El impacto potencial del sobrepeso en el desarrollo de la enfermedad cardiometabólica está presente ya desde etapas precoces de la vida.

P2/d3-090

GLUCOGENOSIS TIPO 1. REVISIÓN EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS.

T. Jiménez Rodríguez, P. Ruiz Ocaña, M. Gussinyé Canadell, M. Clemente León, A. Carrascosa Lezcano, J. Arranz Amo.

Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Antecedentes y objetivos:

Las glucogenosis son un grupo de enfermedades provocadas por mutaciones en los genes involucrados en la síntesis, degradación o regulación del glucógeno. Las de tipo I (subtipos a y b), son las más frecuentes.

En esta revisión describimos las características clínico-analíticas del debut y seguimiento de los pacientes diagnosticados de glucogenosis tipo I.

Métodos:

Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes diagnosticados de glucogenosis tipo I en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de nuestro Centro, desde 1990 hasta la actualidad.

Resultados:

En total se revisaron 6 historias con las siguientes características: todos los pacientes recibían hidratos de carbono de absorción lenta en varias tomas

al día con aporte de glucosa continua por vía enteral en horas nocturnas. **Modo de presentación:** Edad de presentación promedio 0,82 años (rango: 0,08-1,58 años). Todos presentaban hepatomegalia; 4/6 hipoglucemia; 1/6 fallo hepático agudo y 1/6 distress respiratorio. **Hallazgos al debut:** en todos hiperlactacidemia 7,45 mmol/L (2,8-18 mmol/L), hipertrigliceridemia 547 mg/dl (341-869 mg/dl), hipercolesterolemia 233 mg/dl (210-256 mg/dl) y estancamiento pondoestatural; 5/6 hiperuricemia 10,8 mg/dl (8,1-15,6 mg/dl), 4/6 hipertransaminemia: SGOT 502,5 UI/L (142-1506 UI/L), SGPT 226,5 (102-482 UI/L) y nefromegalia; 2/6 esplenomegalia; 1/6 cetonemia, trombocitopenia, neutropenia. **Evolución:** edad actual promedio: 11,21 años (0,58-20,25 años), 5/6 hipertrigliceridemia 383 mg/dl (251-465 mg/dl); 4/6 hipercolesterolemia 261 mg/dl (243-280 mg/dl), hiperuricemia 8,75 mg/dl (8,1-9,4 mg/dl), hipertransaminemia: SGOT 88,5 UI/L (51-124 UI/L), SGPT 79,25 (65-104 UI/L) y nefromegalia; 2/6 retraso de crecimiento, osteopenia, anemia y neutropenia; 1/6 osteoporosis, descompensación metabólica, pubertad retrasada, infiltraciones grasas y adenomas hepáticos.

Mutaciones:

4/6 glucogenosis Ia con mutación del gen G6PC (homocigosis: 1 en R83C, 1 Q347X, 2 heterocigosis compuestas para R83C y Q347X), 1/6 tipo Ib con mutación del gen G6PT en 122 del CT/M1V.

Conclusión:

La glucogenosis tipo 1 debe ser considerada en todo lactante que curse con hepatomegalia e hipoglucemia, especialmente si se asocia hiperlactacidemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Puede esperarse un buen control de la enfermedad asegurando la normoglucemia en especial en horas nocturnas. Las complicaciones observadas se corresponden con las de la literatura, el control adecuado evita su aparición.

P2/d3-091

RELACIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO CON LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN UNA POBLACIÓN DE NIÑOS OBESOS.

A. Aguayo Calcena⁽¹⁾, A. Vela⁽¹⁾, J. de las Heras⁽¹⁾, G. Grau⁽¹⁾, I. Rica⁽¹⁾, P. Jiménez⁽¹⁾, A. Palmero⁽¹⁾, A. Aniel-Quiroga⁽³⁾, J. Mújica⁽³⁾, M.A. Busturia⁽³⁾, C. Fernández⁽⁵⁾, E. Blarduni⁽⁶⁾, J. Núñez⁽⁷⁾, T. González⁽¹⁾, L. Martínez⁽⁴⁾, L. Castaño⁽²⁾, P. Martul⁽¹⁾, Grupo CIBERDEM.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾ Investigación. ⁽³⁾ Laboratorio de Hormonas. ⁽⁴⁾ Epidemiología Clínica. Hospital de Cruces, Barakaldo. ⁽⁵⁾ Hospital de Basurto. ⁽⁶⁾ Hospital de Zumárraga. ⁽⁷⁾ Hospital de Mendaro. CIBERDEM, País Vasco.

Trabajo parcialmente financiado por la Fundación Ikertu

Introducción:

La asociación de hiperuricemia con los componentes del síndrome metabólico ha sido descrita. Sin embargo, sigue sin considerarse criterio del síndrome metabólico.

Objetivo:

Determinar si existe correlación entre el ácido úrico, los componentes del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en una población de niños obesos.

Pacientes y Métodos:

En una población 136 niños obesos definidos como índice de masa corporal (IMC) ≥ 2 SDS. El síndrome metabólico (SM) se definió según los criterios de la IDF más la glucemia en el minuto 120 de una OGTT. Se definió insulina-resistencia cuando el índice HOMA-IR era ≥ 3 .

Resultados:

Se estudiaron 133 niños con edad media de 10,28 $\pm$ 2,32 años; 56 % varones, 44% mujeres y 53% pre-puberales, 47% puberales sin diferencias del IMC por sexo y estadio puberal. El S.M fue diagnosticado en el 4,4% de los casos. La insulino resistencia por HOMA-IR es del 32%.

El ácido úrico presenta correlación con el IMC (r: 0,344); Perímetro de cintura (r: 0,397); Tensión sistólica (r: 0,186), HDL-c (r: -0,244), Triglicéridos (r: 0,199); Glucosa (r: 0,416) y Glucosa 120' (r: 0,254); Insulina (r: 0,321) y HOMA-IR (r: 0,323)

Conclusiones.

1) El ácido úrico presenta correlación con los principales componentes del síndrome metabólico y con la resistencia a la insulina en nuestra población de niños obesos.

2) La influencia del ácido úrico en su capacidad de predecir la presencia del síndrome metabólico debería ser evaluado en una población con mayor prevalencia del síndrome metabólico

P2/d3-092

HIPERCALCEMIA SEVERA DEBIDA A INTOXICACIÓN POR VITAMINA D.

M. Soriano Arola, D. Sotto Esteban, A. López, P. Jarque, C. Clavero Rubio, M. Caimari Jaume.

Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Son Dureta, Baleares.

Introducción:

Aunque poco frecuente se debe mantener un alto

índice de sospecha para el diagnóstico de hipercalcemia; además de las medidas generales en cualquier tipo de hipercalcemia, según su gravedad, se deben identificar las posibles causas para individualizar los tratamientos.

Objetivo:

Describir un caso de hipercalcemia severa por intoxicación por vitamina D.

Caso clínico:

Varón de 15 meses de edad sin antecedentes de interés que ingresa en cuidados intensivos por hipercalcemia severa de hallazgo "casual" (calcio total 15,9 mg/dl). La anamnesis dirigida pone en evidencia un cuadro larvado de astenia y poliuria-polidipsia las últimas semanas y la administración por parte de su pediatra de una dosis de vitamina D₃ parenteral. En las exploraciones complementarias destacamos anemia leve, calcio-fósforo 15,9/ 4,5 mg/dl , creatinina 0,84 mg/dl, FA 136 UI/l, ca/creatinina orina 5,9 mg/mg, PTH indetectable, electrocardiograma con onda T empastada/ mellada, ecografía con nefrocalcinosis bilateral , vit D 25 OH >100 ng/ml (valores de referencia 30-80 ng/dl) y 1-25 OH vit D 78 pg/ml (referencia 16-58 pg/ml).Evolutivamente se realizan tratamientos con hiperhidratación / corticoides, calcitonina y, finalmente bifosfonatos. Se describe la evolución clínica y analítica, llamando la atención la lenta recuperación del eje calcio-fósforo tras un seguimiento de casi dos años.

Conclusión:

La hipercalcemia grave exige un tratamiento energético dada su potencial gravedad, siendo importante si es posible la identificación etiológica para realizar tratamiento específico. En la intoxicación por vitamina D juega un papel importante la sensibilidad individual.

P2/d3-093

COAGULACIÓN, FIBRINOLISIS Y FACTORES INFLAMATORIOS EN LA OBESIDAD INFANTIL.

P. Prieto Matos, D. Martín Hernández, M. Martín Alonso, J. Cedeño Montaña, E. Álvarez Aparicio, J. Prieto Veiga.

Endocrinología Infantil, Dto. de Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción:

La obesidad se acompaña de un aumento de secreción de citoquinas inflamatorias que la convierten en una enfermedad inflamatoria leve. Alteraciones en la fibrinólisis y en la coagulación pueden aparecer en enfermedades inflamatorias.

Objetivos:

Valorar la hemostasia en la obesidad infantil realizando medición de la coagulación básica, fibrinó-

geno, homocisteína, antitrombina III y el PAI-1 y su relación con el IMC.

Pacientes y Método:

Estudio tipo caso control. Se incluyeron 150 pacientes obesos y 50 con normopeso. Se compararon los niveles de PCR, insulina, plaquetas, coagulación básica y parámetros de la fibrinólisis entre los dos grupos y su relación con el IMC.

Resultado:

La comparación entre las variables estudiadas se puede ver en la Tabla adjunta:

	OBESO	NORMOPEO	p
Edad (años)	11,01 ± 2,29	10,81 ± 2,53	0,77
Sexo (% varones)	48,62	50,00	0,83
IMC (DS)	3,25 ± 1,17	0,33 ± 0,9	<0,001
PCR (mg/dl)	0,32 ± 0,43	0,16 ± 0,22	<0,05
Insulina (uIU/ml)	21,56 ± 16,42	11,54 ± 6,49	<0,001
Tiempo protrombina (%)	91,73 ± 8,92	84,20 ± 12,73	<0,01
TTPA (seg)	35,48 ± 3,36	36,88 ± 3,34	0,18
Fibrinógeno (mg/dl)	323,99 ± 51,49	260,58 ± 55,33	<0,001
Plaquetas (1000/μl)	311,77 ± 68,33	294,82 ± 80,65	0,29
PAI ()	29,26 ± 10,23	26,47 ± 9,76	0,21
Homocisteína (μmol/l)	8,99 ± 3,17	9,61 ± 2,97	0,29
Antitrombina (%)	101,69 ± 10,09	94,69 ± 8,31	0,32

Realizando una correlación entre los factores de la coagulación y la fibrinólisis con el IMC y con la insulina se encontró correlación positiva del IMC con el tiempo de protrombina ($r=0,27$; $p<0,05$), el fibrinógeno ($r=0,29$; $p<0,001$), las plaquetas ($r=0,12$; $p<0,05$) y el PAI ($r=0,27$; $p<0,05$). La insulina no mostró correlación con el resto de factores de la coagulación y la fibrinólisis.

Conclusiones:

El tiempo de protrombina y el fibrinógeno es mayor en los obesos. No se ha podido demostrar una alteración de la fibrinólisis en los pacientes obesos. Se ha encontrado mayores valores de PAI, plaquetas y tiempo de protrombina a medida que aumenta el IMC, siendo esta relación independiente de los valores de insulina.

P2/d3-094

ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN UN GRUPO DE NIÑOS OBESOS, VALORAR TRATAMIENTO CON ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO (CLA).

N. Cabrinety Pérez, J. Ajram Maskout, A. Armenteras Coronas.

Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona.

Introducción:

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es un hallazgo frecuente en niños y adolescentes obesos, se asocia a la hipertrigliceridemia y a la resistencia

a la insulina, teniendo una importancia relevante el tiempo de evolución.

CLA es un ácido graso que se encuentra de manera natural en la grasa de algunos alimentos.

Objetivos:

Analizar la prevalencia de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y su implicación con la resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia en un grupo de niños y adolescentes obesos, y analizar los efectos de la administración de CLA.

Material y Métodos:

Se estudió 284 niños obesos (148 mujeres y 136 hombres) en edades entre 8 y 15 años. Separándose un subgrupo de 45 niños (23 niñas y 22 niños) a los que se les administró 3gr/ día durante seis meses.

Se analizó en ambos grupos el Índice de Masa Corporal (IMC), la presión arterial (PA), el perfil lipídico, Aminotransferasas, Test de sobrecarga oral de glucosa, Resistencia a la insulina (se calculó mediante el *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), el perímetro abdominal (PC) y la *Acantosis Nigricans*. Se practicó una ecografía hepática con el consentimiento paterno tutelar.

Resultados:

Un 32% de los pacientes presentaban EHNA en la ecografía, un 24% elevación de la alaninaminotransferasa (ALT) y un 12% *Acantosis Nigricans*. Los pacientes con EHNA presentaron los niveles más altos de HOMA ($5,3 \pm 1,2$) frente a ($2,9 \pm 1,3$) con ecografía normal. El IMC y perímetro cintura, también fue significativamente superior. Los valores más altos se observaron en los que presentaban más tiempo de evolución de la obesidad. No se encontró diferencia significativa en sexo, raza o edad. A los seis meses de dieta y ejercicio, los tratados con CLA presentaron una reducción de los niveles de HOMA, triglicéridos, ALT significativa $p < 0,001$ más bajos, con elevación de HDL $p < 0,05$ y disminución de PC e IMC estadísticamente significativa $p < 0,001$.

Conclusiones:

La Esteatosis Hepática y la Resistencia a la Insulina se incrementan con el grado de obesidad.

La utilización de CLA disminuye el riesgo de Esteatosis Hepática.

P2/d3-095

EL AUMENTO DE LA MASA MUSCULAR INDUCIDO POR LA ADMINISTRACIÓN CENTRAL CRÓNICA DE LEPTINA PODRÍA PARTICIPAR EN LA REDUCCIÓN DEL INCREMENTO DE GLUCEMIA INDUCIDO POR LA INSULINA CENTRAL.

E. Burgos Ramos ^(1,4), A. Rodríguez ^(3,4), N. Sáinz ^(3,4), J. Gómez-Ambrosi ^(3,4), G. Frühbeck ^(3,4), V. Barrios ^(1,4), J. Argente ^(1,2,3,4).

⁽¹⁾ Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. ⁽²⁾ Universidad Autónoma de Madrid. ⁽³⁾ Dto. de Pediatría. ⁽⁴⁾ Laboratorio de Investigación Metabólica, Universidad de Navarra. CIBER de Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CIBERObn).

Introducción:

La administración sistémica de leptina e insulina participan en la regulación del metabolismo energético actuando sobre el músculo esquelético, entre otros órganos; sin embargo, aún se desconocen los efectos de la administración central combinada de ambas hormonas.

Objetivo:

Analizar el efecto de la administración central de leptina e insulina sobre la glucemia, el perfil lipídico y la masa muscular.

Material y Métodos:

Se emplearon 36 ratas Wistar macho (200-250 g) distribuidas en tres grupos: control (C), restricción calórica (RC) y tratadas con una infusión intracerebroventricular (i.c.v.) de leptina (12 µg/día) (L) durante 14 días. Los grupos C y L se alimentaron *ad libitum*, mientras que el RC recibió la misma cantidad de alimento ingerida por el grupo L. Posteriormente, los tres grupos se subdividieron en tratados con vehículo o una sola dosis de insulina de acción rápida i.c.v. (10 mU). Los animales se sacrificaron a las 2 horas de la administración de insulina.

Resultados:

El tratamiento crónico de leptina redujo las concentraciones circulantes de ácidos grasos, triglicéridos y colesterol, independientemente de la restricción calórica. Estos efectos desaparecieron tras la administración de insulina. La leptina *per se* no modificó el perfil glucídico. Sin embargo, redujo el aumento de glucemia inducido por la insulina y disminuyó el incremento de glicerol producido por la restricción calórica.

La respuesta a la leptina incrementó el área de las fibras del músculo gastrocnemio, de forma independiente de la restricción calórica (Tabla).

Conclusión:

La infusión central crónica de leptina mejora el perfil lipídico *per se* y previene el aumento de glucemia inducido por la insulina. Esta reducción de la glucemia podría ser debida a una mayor captación de glucosa favorecida por el aumento de la masa muscular inducido por la leptina.

	Vehículo			Insulina		
	C	RC	L	C	RC	L
Peso (gr)	267±8	259±6	240±3 ^{at}	261±7	253±5	239±2 ^a
glucemia (mg/dl)	12±2	15±4	11±3	43±2	42±2	29±2 ^{at†}
Glicerol (mg/dl)	1,8±0,1	2,2±0,2 ^a	1,6±0,2 [†]	1,8±0,3	2,4±0,3 ^a	1,6±0,2 [†]
Ácidos grasos (mg/dl)	17±1	20±1	14±1 ^{at}	18±2	22±1	17±2 ^{at†}
Triglicéridos (mg/dl)	37±3	32±2	23±2 ^{at†}	31±3	31±2	32±1 [†]
Colesterol (mg/dl)	56±4	59±3	39±2 ^{at†}	50±5	54±2	53±2 [†]
Área fibras x10 ³ (m ²)	2,1±0,2	2,4±0,2	3,1±0,1 ^{at†}	1,7±0,2	2,2±0,2	3,6±0,2 ^{at†}

^ap<0,05; ^bp<0,01 vs. C; [†]p<0,05 vs. L tratado con vehículo;

[†]p<0,05; [†]p<0,01 vs. RC.

P2/d3-096

HIPERLIPEMIA FAMILIAR MIXTA CON DISLIPEMIA TIPO V SECUNDARIA A MUTACIÓN EN EL GEN DE LA LIPOPROTEIN LIPASA.

S. de Murcia Lemauiel, A.P. Nso Roca, M. Ferrando Mora, J.D. Abril Rodríguez, J.J. Benavente García, J. González de Dios.

Servicio de Pediatría, Hospital de Torrevieja, Alicante.

Niño de 6 años remitido por detección casual de una hipertrigliceridemia de 3.022 mg/dL con hipercolesterolemia total de 526 mg/dL, HDL 25 mg/dl y LDL directo 47 mg/dl. El peso y talla en p10 con talla diana en p25, no presentando síntomas digestivos ni xantomas eruptivos. Asocia VLDL 461 (normal < 40), apoproteína A1: 80 mg/dl (normal 90-178), apoproteína B: 77 mg/dl (normal 63-133), ApoB/ApoA1: 1 (normal < 0.66) con homocisteína, glucemia e insulinemia normales. Se encuentra una esteatosis hepática moderada con discreta hipertransaminasemia (GOT: 50 y GPT: 85) y leve esplenomegalia, sin signos de pancreatitis ni lipemia retinalis. No consanguinidad ni hiperlipemia familiar (no datos paternos), tromboembolismo pulmonar materno no filiado con 20 años. Se recomienda dieta baja en grasa (10% calorías totales) y en azúcares simples aumentando la proporción de alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados omega 3 sobre omega 6. Para mejorar la respuesta terapéutica, se añade un suplemento de omega 3 en cápsulas de aceite de pescado (ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico). Se observa una importante mejoría: triglicéridos 253, colesterol total 198, LDL 112, HDL 37. El estudio genético del gen de la lipoproteín lipasa (LPL) detecta dos mutaciones: una la GGG→GAC (Gly188→Glu) causante de pérdida de función enzimática y otra, la CGT→CAT (Arg306→His), no descrita previamente pero probablemente una mutación por los aminoácidos implicados.

Discusión:

Con este caso queremos resaltar la importancia del estudio molecular en las dislipemias genéticas permitiéndonos una mejor identificación del problema y de su pronóstico. Así, en ocasiones un mismo

perfil lipídico puede corresponder a distintas alteraciones genéticas (en nuestro caso tanto un déficit de LPL como de apo C-II, apo A5 u otros) e igualmente, una misma alteración genética puede mostrar distintos fenotipos (en nuestro caso, pérdida de actividad de LPL con posible hiperquilomicronemias aislada o asociada a hiperVLDL, fenotipo I o V respectivamente). La ausencia de hiperlipemia materna, aún sin disponer de su estudio molecular, descarta la herencia autosómica dominante observada en grandes muestras familiares con fenotipo V. Recordar también la utilidad de los omega 3 en la reducción de los triglicéridos, sin los conocidos efectos secundarios de los fibratos.

P2/d3-097

PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS OBESOS PREPUBERALES SEGÚN CINCO DEFINICIONES.

J. Pérez Sánchez, R. Corripio Collado, A. Caixàs Pedragós, R. Nosàs Cuervo, J.M. González Clemente.

Endocrinología Pediátrica, Hospital de Sabadell, Barcelona.

Introducción

La obesidad infantil se asocia a mayor riesgo de aparición de complicaciones metabólicas y cardiovasculares relacionadas con el síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico (SM). No existe un consenso aceptado internacionalmente de la definición del SM en niños.

Material, Método y Objetivos

Objetivo: analizar las diferencias entre la prevalencia de SM según cinco definiciones de SM en niños y su relación con la resistencia a la insulina.

Se incluyeron 73 niños obesos caucásicos prepúbereles entre 6 y 10 años de edad. Se evaluó peso, talla, perímetro de cintura, presión arterial y presencia de acantosis. Se determinó en sangre glucosa, insulina, colesterol total y fracciones y triglicéridos. Se realizó test de tolerancia oral a la glucosa y se valoró la resistencia a la insulina según el modelo homeostático (HOMA). Se utilizaron cinco definiciones pediátricas de SM (Tabla adjunta).

Resultados

La prevalencia de SM fue de entre un 11% y un 17,8% según la definición utilizada. Con cualquiera de las definiciones, los pacientes con SM son mayores (+0,6-0,7 años, p=0,027-0,1), tienen mayor perímetro de cintura (+5,7-9 cm, p<0,001), y presentan niveles de insulina basal (+7,5-11 mcU/ml, p<0,001) y ALT (+5,7-9,2 U/L, p<0,001) superiores. No hubo diferencias significativas entre el IMC de los obesos sin SM o con él con ninguna de las definiciones. Los pacientes con SM presentan un

HOMA superior (+1,7-2,8, $p<0,001$) de tal manera que por cada unidad que aumenta el HOMA, el riesgo de presentar SM se triplica.

Conclusiones

- La prevalencia de SM es similar con las cinco definiciones y no es despreciable en este intervalo de edad.
- El grado de obesidad evaluado mediante IMC o por perímetro de cintura no es un buen factor predictor de SM.
- La insulina plasmática y el HOMA son buenos marcadores de síndrome metabólico.

Tabla 1. Definiciones de SM

Definición	Obesidad	Presión arterial	Triglicéridos	cHDL	Intolerancia glucosa
Weiss et al (2004)	$z\text{-IMC}\geq 2^*$	$>\text{percentil } 95^*$ (NHBPEP)	$>\text{percentil } 95^*$ (NGHS)	$<\text{percentil } 10^*$ (NCEP)	Intolerancia a glucosa (criterios ADA)**
Cook et al (2003)	Perímetro cintura $\geq \text{percentil } 90^*$ (NHANES III)	$>\text{percentil } 90^*$ (NHBPEP)	≥ 110 mg/dL (NCEP)	≤ 40 mg/dL (NCEP)	Glucemia ayunas ≥ 110 mg/dL o intolerancia a glucosa en TTOG**
Ford et al (2005)	Perímetro cintura $\geq \text{percentil } 90^*$ (NHANES III)	$>\text{percentil } 90^*$ (NHBPEP)	≥ 110 mg/dL (NCEP)	≤ 40 mg/dL (NCEP)	Glucemia ayunas ≥ 100 mg/dL o intolerancia a glucosa en TTOG**
Cruz et al (2004)	Perímetro cintura $\geq \text{percentil } 90^*$ (NHANES III)	$>\text{percentil } 90^*$ (NHBPEP)	$>\text{percentil } 90^*$ (NHANES III)	$<\text{percentil } 10^*$ (NHANES III)	Intolerancia a glucosa (criterios ADA)**
IDF (2007)	Perímetro cintura $\geq \text{percentil } 90^*$ específico para etnia	Presión arterial sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg	≥ 150 mg/dL	≤ 40 mg/dL	Glucemia ayunas ≥ 100 mg/dL o diabetes tipo 2 conocida

P2/d3-098

NIVELES PLASMÁTICOS DE ADIPOKINAS EN UNA POBLACIÓN DE NIÑOS OBESOS. COMPARACIÓN POR SEXOS, ESTADIO PUBERAL Y VARIACIÓN DE PESO.

A. Vela de Sojo ⁽¹⁾, A. Aguayo ⁽¹⁾, J. de las Heras ⁽¹⁾, G. Grau ⁽¹⁾, I. Rica ⁽¹⁾, P. Jiménez ⁽¹⁾, A. Palmero ⁽¹⁾, A. Aniel-Quiroga ⁽³⁾, J. Mújica ⁽³⁾, M.A. Busturia ⁽³⁾, C. Fernández ⁽⁴⁾, E. Blarduni ⁽⁵⁾, J. Núñez ⁽⁴⁾, T. González ⁽¹⁾, L. Castaño ⁽²⁾, P. Martul ⁽¹⁾, Grupo CIBERDEM.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica. ⁽²⁾ Investigación. ⁽³⁾ Laboratorio de Hormonas. Hospital de Cruces, Barakaldo. ⁽⁴⁾ Hospital de Basurto. ⁽⁵⁾ Hospital de Zumárraga. CIBERDEM, País Vasco.

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Fundación Ikertu.

Introducción:

El tejido graso actualmente se considera un verdadero órgano endocrino, con producción de diferentes hormonas que parecen influir en el estado inflamatorio y posibles complicaciones de la obesidad.

Material y Métodos:

Estudiamos a un total de 136 niños obesos (IMC > 2 SDS) de las consultas de Endocrinología Infantil de diferentes hospitales de la red. Se determinaron niveles de ghrelina, adiponectina, leptina e insulina mediante RIA y hemos comparado sus niveles en función del sexo, estadio puberal y respuesta al tratamiento dietético.

Resultados:

1. Los valores en la primera consulta

	Adiponectina (ng/ml)	Leptina (ng/ml)	Ghrelina (pg/ml)	Resistina (ng/ml)	Insulina (μU/ml)
media	27,5	18,34	898,15	7,52	15,0
Desv.tip	11,25	8,5	356,6	3,72	11,5

2. Diferencias entre ambos sexos

		Adiponectina	Leptina	Ghrelina	Resistina	Insulina
Varones n:74	Media	28,12	17,5	922,4	7,07	13,9
	Desv.tip	10,9	8,07	329,4	3,12	11,3
Mujeres n:58	Media	28,13	19,27	842,8	8,08	16,7
	Desv.tip	10,3	9,15	342,8	4,3	11,68
	sig	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	P:0,32

3. Diferencias entre prepuberales y puberales

		Adiponectina	Leptina	Ghrelina	Resistina	Insulina
Prepuberales n: 69	Media	29,1	17,03	979,1	7,64	13,9
	Desv.tip	10,9	8,12	354,3	3,8	11,7
Puberales n: 63	Media	25,3	19,7	790,1	7,4	16,5
	Desv.tip	10,1	8,9	288,3	3,6	11,2
	sig	p:0,042	n.s.	p:0,01	n.s.	p:0,038

4. Cambios en los niveles plasmáticos tras la pérdida de 1 SDS en el IMC al año de evolución (n:46) ;

	Media±Desv.tip basal	Media±Desv.tip al año	sig
Adiponectina	27,9±11,25	33,7±12,6	p<0,000
Leptina	16,2±7,2	13,2±6,3	p:0,014
Ghrelina	954,12±392,5	862,5±255,8	n.s.
Resistina	7,2±2,9	6,8±3,8	n.s.
Insulina	12,3±6,3	9,7±5,9	P:0,001

Conclusiones:

1. Sólo los valores de insulina son mayores en mujeres, no encontrando el dimorfismo sexual descrito con la leptina.
2. Los niños prepuberales tienen valores mayores de adiponectina, mientras que con la pubertad aumentan de forma significativa los valores de insulina y ghrelina
3. Tras la pérdida de peso aumentan los niveles de adiponectina y disminuyen los valores de insulina que indica la mejoría metabólica en estos pacientes.

P2/d3-099

RESULTADOS TERAPÉUTICOS DEL SEGUIMIENTO INTENSIVO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS EN UNA UNIDAD DE REFERENCIA.

G.A. Martos Moreno, L. Arguinzóniz, V. Barrios, M.T. Muñoz-Calvo, J. Pozo, J. Argente.

Servicio de Endocrinología. Dto. de Pediatría, CIBERObn, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción:

La obesidad es actualmente el motivo de consulta más frecuente en endocrinología pediátrica en nuestro medio. El aumento de su prevalencia, de su gravedad y de la aparición de comorbilidades asociadas, junto los limitados recursos terapéuticos disponibles, hacen necesaria una mejor caracterización de los pacientes atendidos en asistencia especializada, así como una evaluación de la efectividad de las intervenciones realizadas.

Objetivos:

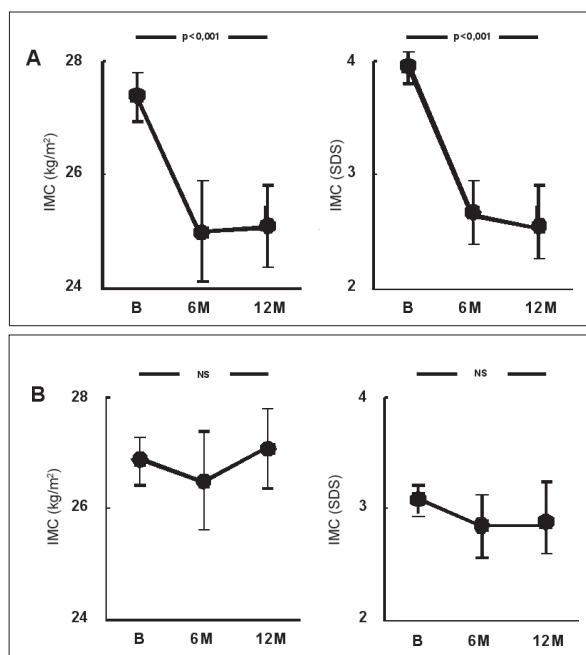
1. Analizar las características de los pacientes obesos remitidos para valoración especializada. 2. Investigar la influencia ejercida por la frecuencia del seguimiento sobre la reducción ponderal obtenida en estos pacientes tratados mediante reorganización dietética, actividad física y tratamiento conductual.

Metodología:

Se estudió la distribución etaria, las características antropométricas y las comorbilidades presentes en todos los pacientes atendidos por obesidad exógena en una unidad de referencia terciaria durante 9 meses (n=267). Se evaluó la pérdida de peso experimentada por estos niños según fuesen sometidos a un modelo de seguimiento intensivo (mensual, n= 70) o semestral (n=70), durante 12 meses.

Resultados:

La población atendida presentaba un IMC de $4,09 \pm 1,73$ SDS (71,4% >3SDS), era paritaria respecto a sexo (51♂/49♀), con predominio de pacientes prepuberales (55,6%) y con una edad media de $10,3 \pm 2,3$ años. Más del 70% de estos pacientes presentaban alguna comorbilidad, siendo las más prevalentes las alteraciones del metabolismo de carbohidratos (35,1%) y lípidos (28,2%), seguidas de las alteraciones respiratorias (11,1%). La tasa de abandono fue superior en el grupo de revisiones semestrales, tanto a los 6 (18,8% vs. 5,8%), como a los 12 meses (49,2% vs. 13%). El grupo de atención intensiva mostró un descenso significativo del IMC a los 6 meses; mantenido tras un año de seguimiento (Figura A), que no se observó en el grupo de seguimiento semestral (Figura B).



B= Basal; 6m= 6 meses; 12m= 12 meses de seguimiento; NS: No significativo

Conclusiones:

1. La mayor parte de los pacientes obesos remitidos a asistencia especializada presentan comorbilidades asociadas y un IMC superior a 3 SDS. 2. La frecuencia del seguimiento incide positivamente en la intensidad y duración de la reducción del IMC en niños obesos.

P2/d3-100

PORCENTAJE DE MASA GRASA Y SÍNDROME METABÓLICO EN LA INFANCIA.

P. Prim Jaurrieta, A. Herranz Barber, C. Azcona San Julián, J. Andueza Sola, M.T. Núñez Martínez, N. Aznarez Sanado.

Endocrinología Pediátrica, Dto. de Pediatría, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción:

El síndrome metabólico (SM) en la infancia presenta una prevalencia estimada en torno a 3-4%, siendo en su mayoría niños con sobrepeso u obesidad. La presencia de SM se relaciona con un aumento significativo de la morbilidad en la edad adulta.

Objetivo:

Cuantificar el valor del porcentaje de masa grasa a partir del cual se observa SM o alguno de sus criterios.

Material y Métodos:

Se estudian 152 niños y adolescentes (rango edad 6-20 años) con obesidad según el porcentaje de masa grasa determinado por pletismografía por desplazamiento de aire (sistema BOD-POD). Para la definición de SM hemos utilizado los criterios modificados de Cook (colesterol-HDL, triglicéridos, glucosa, presión arterial, perímetro de la cintura). El análisis estadístico se ha realizado con ANOVA de un factor mediante el SPSS 15.0.

Resultados:

55% son mujeres y 44,7% varones, de los cuales 13,8% presentaban SM en la primera consulta (10 hombres y 11 mujeres). El porcentaje de masa grasa media era de 37,0 (IC 95% 35,8-38,1). Hasta 13,8% presentaban 2 de los criterios de SM, 34,2% presentaban un criterio y 19,1% de nuestros pacientes no presentaban ninguno. Tanto en el análisis de la muestra global como en el estratificado por sexos, observamos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de masa grasa de los pacientes que presentan SM frente a los que no, así como los que presentan alguno de sus criterios.

Conclusiones:

A raíz de los resultados, consideramos importante cuantificar la masa grasa tanto al inicio como a lo largo del tratamiento. El objetivo primordial es la

normalización de la masa grasa, teniendo en cuenta que a partir de 38% aumenta significativamente el número de pacientes que presentan criterios de SM.

	Masa grasa (%), Media (IC 95%)			
	0 criterios	1 criterio	2 criterios	SM (≥ 3 criterios)
Mujeres	33,2 (30,1-36,3)	37,1 (34,4-39,8)	38,1* (36,4-39,9)	41,4* (37,1-45,8)
Varones	31,4 (27,7-35,1)	35,4 (32,5-38,3)	38,0 (34,0-41,9)	43,5** (37,8-49,3)
Todos	32,4 (30,2-34,7)	36,3 (34,3-38,2)	38,1 (36,2-39,9)	42,4 (39,2-45,7)

* p<0,05 respecto a no tener criterios.

** p 0,002 y p 0,03 respecto a no tener ningún criterio y a presentar 1 respectivamente.

P2/d3-101

ESTEATOSIS HEPÁTICA EN EL NIÑO OBESO: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.

M.A. Santos Mata, F.J. Macías López, F.J. Salas Salguero, L. Muñoz Núñez, M.C. Colón, J. Ortiz Tardío.

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

Introducción:

La esteatosis hepática es un hallazgo frecuente en niños obesos, no conociéndose con exactitud su fisiopatología, si bien conocemos que la insulinorresistencia y la hipertrigliceridemia están implicadas en su desarrollo.

Objetivo:

Analizar la prevalencia de la esteatosis hepática identificada por ecografía en nuestros pacientes obesos, así como las características somatométricas y analíticas en ambos grupos de pacientes, con esteatosis y sin ella, valorando que factores de riesgo se relacionan con la misma.

Material y Método:

Hemos realizado un estudio descriptivo transversal en 100 niños controlados en Consultas de Endocrinología Pediátrica de nuestro Hospital con IMC>P: 95 y edades comprendidas entre 4-14 años. Han sido excluidos aquellos pacientes con causas secundarias de obesidad. Se analizan los antecedentes familiares, somatometría, determinaciones bioquímicas (glucosa, insulina, perfil lipídico, transaminasas, HOMA, ácido úrico) y presencia o no de *Acantosis nigricans* en ambos grupos de estudio. Se realizó Ecografía hepática para definir o no la presencia de esteatosis. A todos los pacientes se les ha realizado el test de TOG. El estudio estadístico se realiza mediante el programa SPSS13.0.

Resultados:

De los 100 pacientes el 51% eran varones y el 49% mujeres. La edad media era de 10,8±1,5 años. En el 50% había antecedentes de obesidad en uno de los progenitores. La prevalencia de esteatosis hepática era del 20% (varones 60% versus 40% mujeres).

Conclusiones:

La prevalencia de esteatosis hepática detectada en nuestra población es similar a la publicada. Observamos que la presencia de esteatosis se relaciona de forma muy significativa con el aumento de IMC, C, Abdominal, Hipertrigliceridemia, HOMA y la presencia de *A. Nigricans*. Estos parámetros pueden ser utilizados para valorar el riesgo de esteatosis.

	ESTEATOSIS H. Nº: 20	SIN ESTEATOSIS Nº: 80	p
Edad:	13,4±1,7	10,4±1,5	p<0,05
Sexo(v/m)	12/8	39/41	p<0,05
IMC(kg/m2):	31,7±3,2	26,7±3	p<0,05
C.A(cm)	99,5±8	90±15	p<0,005
Glucemia	85±9 mg/dl	83±9 mg/dl	NS.
Insulinemia	17,5±3,5mU/ml	14±5,5 mU/ml	p<0,05.
HOMA	3,8±1,5	2,9±1,1	p=0,003
CT(mg/dl)	159,5±20	157±17	NS
HDL(mg/dl)	39,9±3,8	48,6±4,8	p=0,003
TG(mg/dl)	123,1±6,4	74,4±4,3	p<0,005
A.Úrico(mg/dl)	5,9±0,2	4,4±0,1	p=0,05
GOT(U/L)	40,6±2,7	26,3±0,9	p<0,005
GPT(U/L)	49,3±3,8	37,2±1,5	p<0,05
A.Nigricans%	80	30	p<0,005
AF obesidad(%)	60%	46%	p<0,05

P2/d3-102

ANÁLISIS DE DIFERENTES VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y BIOQUÍMICAS Y SU RELACIÓN CON HÁBITOS DE VIDA FAMILIARES EN POBLACIÓN OBESA.

B. García Cuartero, A. González Vergaz, W. García García, H. Rojo Sombrero, L. Muñoz de Dios, M. Fernández.

Servicio de Pediatría, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid.

La obesidad es un reto para el pediatra. Su incidencia en nuestra área sanitaria es del 13,2%.

Objetivo:

Analizar si existe correlación entre el IMC de los niños y parámetros antropométricos, hábitos alimentarios y de actividades de padres e hijos y parámetros bioquímicos.

Pacientes:

Niños y adolescentes obesos. Tras consentimiento informado los padres contestan una encuesta sobre su nivel de estudios, situación laboral, antropometría, ejercicio habitual, y permanencia en el domicilio y hábitos del niño: actitud ante la comida, ejercicio, actividades sedentarias y encuesta alimentaria (KIMED). Analizamos variables antropométricas del paciente, y parámetros bioquímicos: estudio lipídico, sobrecarga oral de glucosa, insulinemia e índice HOMA. El análisis se realizó mediante paquete estadístico SPSS. Nivel de significación del 5%.

Resultados:

108 niños con obesidad (44,4% niños y 55,6 % niñas). Edad media 10 años (2-17 años). 56% pre-puberales. El IMC medio de 27,8 % (+4,4DS) (Hernandez *et al.*) sin diferencias entre sexos.

No encontramos correlación entre el IMC del niño y el nivel de estudios familiar, la situación laboral, ni con quién permanece por las tardes: están acompañados de uno de los padres (91,8%). Tampoco hay correlación del IMC del niño con el ejercicio de los padres, con la forma de comer del niño ni con el ejercicio que hace. Valorando la calidad de la dieta (ENKID) el 4,6% obtienen una puntuación ≤ 3 . Los niños dedican 3,3 horas al día a actividades sedentarias (sin diferencia entre estadios puberales en ambos casos).

El IMC del niño se correlaciona con: peso e IMC de los progenitores ($r = 0,427$; $P < 0,001$), con n° total de actividades sedentarias ($r = 0,292$; $p = 0,004$), y con la insulinemia, péptido C, TSH y índice HOMA, presentando diferencias entre prepuberales y puberales. Estos parámetros bioquímicos son superiores a los valores de la población sana.

Conclusiones:

Las características familiares y las actividades sedentarias son los parámetros fundamentales en el desarrollo de la obesidad.

La insulinemia y el índice HOMA, son superiores a los valores de normalidad y dada la relación del IMC con ellos, el mantenimiento de esta situación en el tiempo podría ser la responsable del síndrome metabólico en el adulto.

P2/d3-103

OBESIDAD, RESISTENCIA INSULÍNICA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN NIÑOS DE 4 A 12 AÑOS. ESTUDIO POBLACIONAL.

P. Oliva Pérez ⁽¹⁾, J.E. Cabrera ⁽²⁾, M. Ortiz-Pérez ⁽²⁾, M.A. Vázquez ⁽²⁾, A. Bonillo ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Torrecárdenas, Almería.

Objetivos.

Calcular la prevalencia de obesidad y sobrepeso en niños de 4 a 12 años en nuestra ciudad. Ver la distribución en esta franja de edad del índice de resistencia insulínica (RI) HOMA y de los parámetros que definen el síndrome metabólico en edades posteriores.

Sujetos y Métodos.

Estudio transversal. Mediante muestreo probabilístico polietápico se incluyen 610 sujetos (51,0% mujeres) de 4 a 12 años de edad escolarizados en

centros públicos y privados de Educación Infantil y Primaria de la ciudad. Se les realizó examen físico (incluyendo peso, talla, presión arterial y perímetro de cintura). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se definió obesidad y sobrepeso según los umbrales del IMC establecidos para niños por la *International Obesity Task Force* y obesidad abdominal cuando el perímetro de cintura era mayor del percentil 90 de nuestra población. Se determinaron niveles plasmáticos en ayunas de glucosa, insulina, triglicéridos y colesterol (total y HDL). La RI se cuantificó con el índice HOMA.

Resultados.

Un 12,8 % de los niños de esta franja de edad son obesos y un 29,0 % tienen sobrepeso. El índice HOMA (media $\pm$ desviación típica) en esta franja de la población es de $1,18 \pm 0,9$. Los niños con obesidad abdominal presentan niveles de insulinemia superiores ($9,9 \pm 6,2$ frente a $5,1 \pm 3,4$ mcU/ml en los no obesos; $p < 0,001$), así como de índice HOMA ($2,0 \pm 1,3$ frente a $1,0 \pm 0,7$; $p < 0,001$), de presión arterial sistólica (113 ± 14 mm Hg frente a 105 ± 12 ; $p < 0,001$) y de triglicéridos (78 ± 38 frente a 63 ± 13 mg/dl; $p < 0,001$), e inferiores de HDL-colesterol (57 ± 12 frente a 64 ± 13 mg/dl; $p < 0,001$).

Conclusiones.

La obesidad y el sobrepeso son problemas extraordinariamente prevalentes en niños de 4 a 12 años. Los factores que conforman el síndrome metabólico en edades posteriores se asocian claramente con la obesidad abdominal incluso ya en esta franja de edad.

Diabetes

P2/d3-104

LA PANCREATECTOMÍA SUBTOTAL EN NESIDIOBLASTOSIS: ¿GENERA ALTERACIONES POSTERIORES EN EL METABOLISMO DE HIDRATOS DE CARBONO?

M.L. Bertholt, C. Luzuriaga, R. Galván, A. Rebollo, D. Casanova.

Endocrinología Infantil, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

Introducción:

El hiperinsulinismo neonatal, clásicamente conocido como nesidioblastosis, es un síndrome clínico de disfunción de la célula β -pancreática caracterizado por una secreción inadecuada de insulina independientemente de la glucemia. Alrededor del 50% de los casos se han asociado con trastornos en los genes que codifican para los canales de potasio (SUR1 o Kir6.2), GCK u otros. Es la causa más común de hipoglucemia persistente. El tratamiento médico es

difícil, requiere a menudo pancreatometomía parcial para prevenir daño cerebral irreversible.

Objetivo:

Analizar el metabolismo de hidratos de carbono y secreción de insulina posteriormente a pancreatometomía.

Resultados:

Dos pacientes: mujer 27 años; varón 13 años actualmente. En las primeras 24 horas de vida, ingresa la niña por traumatismo parietal, hipotonía, hipotermia. El varón por crisis de cianosis. Ambos convulsión tónico-clónica cedida con fenobarbital. Hipoglucemias persistentes. Tratamiento inicial: suero glucosado, alimentación débito continuo, hidrocortisona. Nunca presentaron acidosis metabólica, cetonuria, hepatomegalia, déficit hormonales (GH, cortisol...). Insulinas elevadas e inapropiadas para hipoglucemias (glucemias <30 mg/dl, insulinas incluso >40 µU/ml). Tratamiento específico de hiperinsulinismo: diazóxido de 7-18 mg/kg/día, somatostatina durante 21 días en el varón. Por cirujano experto pancreatometomía subtotal, a los 68 y 110 días de vida respectivamente, respetando cabeza de páncreas; que resuelve radicalmente las hipoglucemias. Histopatológicamente: hiperplasia de células de Langherhans y nesidioblastosis. Evolución: mujer: microcefalia moderada + epilepsia parcial compleja desde los 15 meses. Varón: crecimiento y desarrollo normal. Metabolismo hidratos de carbono: inicialmente sobrecarga de glucosa en rango de tolerancia deteriorada, corregida posteriormente. Tras 22 y 12 años de control: sobrecarga de glucosa oral, péptido C, insulina normales. HbA1c inferiores al 5%. Genética estudiada en Laboratorio Investigación, Hospital de Cruces (Vizcaya): gen ABCC8 que codifica receptor pancreático de sulfonilureas (SUR1) de los canales de potasio dependiente de ATP: mujer mutación en heterocizigosis del exón 29: p.1208delE. Varón mutación en exón 29: p.Leu1191fs.

Conclusión:

Fracaso de todas las posibilidades de tratamiento médico, aunque disminuyeron hipoglucemias. Evolución favorable en metabolismo de hidratos de carbono. Ausencia de diabetes a pesar de pancreatometomía subtotal. Daño neurológico persistente en uno de los casos. En la actualidad es aconsejable técnicas precisas (PET) que definan lesión difusa o localizada, diagnóstico genético e intervención quirúrgica por expertos.

P2/d3-105

IMPACTO DE LA EDAD AL DIAGNÓSTICO EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-METABÓLICAS Y EN LA EVOLUCIÓN DE LA DIABETES TIPO 1 EN LA EDAD PEDIÁTRICA.

M. Alegre Viñas, M. Martín-Frías, I. Lore Ruiz, M. Alonso, P. Ros, R. Barrio.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción

En los últimos años ha habido un incremento en la incidencia de DM1 en pacientes menores de 5 años. En este grupo de edad el control metabólico presenta más dificultades.

Objetivo

Comparar las características clínico-metabólicas de pacientes con diagnóstico antes y después de los 5 años.

Pacientes y Métodos

Estudio retrospectivo en 100 pacientes divididos en 2 grupos según edad al diagnóstico, antes (grupo 1) y después (grupo 2) de los 5 años. Valoramos al debut, al año y 5 años: edad, sexo, antecedentes familiares de DM1, estación del año al diagnóstico, peso nacimiento; talla e IMC (DE), dosis insulina (u/Kg/día), media HbA1c [HPLC Menarini (vn 5,31± 0,3)], perfil lipídico, TA, marcadores de autoinmunidad (AA) IA2, GAD, AAI, antiadrenales, antitiroideos, anticélulas parietales y de celiaquía; n° hipoglucemias graves (HG) y presencia de complicaciones crónicas. Al debut: acidosis/cetosis/hiperglucemia, HbA1c, insulinemia. Estudio estadístico realizado con análisis bivalente mediante X2 y U de Mann-Whitney con nivel de significación p<0,05. Programa informático SPSS, versión 15.0.

Resultados

Grupo 1 [n=50]: 46% niñas, edad 2,79 años [1,59-3,52]. Grupo 2 [n=50]: 64% niñas, edad 7,35 años [6,47-8,82]. Encontramos diferencias significativas en la glucemia e IMC al diagnóstico y en las hipoglucemias graves en el primer año entre ambos grupos. Evidenciamos una disminución en el número de HG en el grupo de menor edad entre el año y 5 años de evolución. Ningún paciente presentó complicaciones crónicas.

		Grupo1	Grupo2
Debut DM	CA/C/Hiperglucemia (%)	44/28/28	44/24/32
	Glucemia** (mg/dl)	472	403
	Insulinemia (µU/ml)	3,7	8,6
	HbA1c (%)	9,9	10,2
	Talla (DE)	1	0,8
	IMC (DE)**	-1	-0,1
	IA2/GAD (%)	44/34	34/40
	AA	4%	8%
1 año	Talla (DE)/IMC (DE)	0,5/0,2	0,6/0,1
	HbA1c (%)	6,6	6,6
	Dosis insulina (u/kg/día)	0,6	0,6
	HG (nº/paciente/año)**	0,16	0,02
	AA	6%	8%
5 años	Talla (DE)/IMC (DE)	0,8/-0,5	0,6/0,4
	HbA1c (%)	6,8	7
	Dosis Insulina (u/kg/día)	0,8	0,9
	HG (nº/paciente/año)	0,035	0,015
	AA	8%	14%

Conclusiones

Los niños de menor edad con DM1 tienen mayor riesgo de hipoglucemias graves en el 1º año de evolución. Al diagnóstico la afectación metabólica no es superior pero hay mayor repercusión en el peso.

P2/d3-106

MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON GLIBENCLAMIDA EN TRES CASOS DE DIABETES NEONATAL PERMANENTE.

R. Pérez Lláñez ⁽¹⁾, J.M. Gómez Vida ⁽¹⁾, P. Cid Gala-che ⁽¹⁾, J. Casas Gómez ⁽¹⁾, L. Olivares Sánchez ⁽¹⁾, L. Castaño González ⁽²⁾.

Pediatría ⁽¹⁾ Hospital de Motril. Granada. ⁽²⁾ Laboratorio de Genética Molecular, Hospital de Cruces. Bilbao.

Introducción:

La diabetes neonatal (DN) es una forma rara de diabetes insulínoddependiente que aparece en los primeros 6 meses de vida. En el caso de DN permanente (DNP) por alteraciones de las subunidades Kir 6.2 y SUR1 de los canales de K ATP sensibles (K_{ATP}) se ha demostrado la eficacia del tratamiento con sulfonilureas. De hecho la fracción SUR1 de estos canales es el receptor de las sulfonilureas en la células beta.

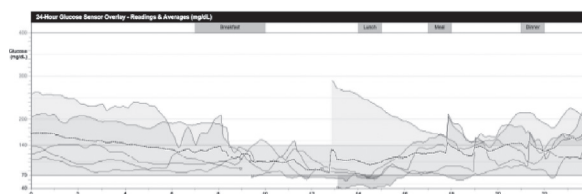
Material y Método:

Tras el diagnóstico de DNP por mutación del exón 4 (val252ala), gen KCNJ11 (codificadora de subunidad Kir6.2 de canales K_{ATP}) en una madre y sus dos hijos (edades actuales: niño 12 años y niña 10 años), se plantea el cambio de tratamiento con insulina en la madre y la niña (dosis de 0,6 UI/kg/día y 0,4 UI/kg/día respectivamente) por glibenclamida (dosis inicial 0,3 mg/kg/día en dos tomas). Y la instauración de este tratamiento oral a la misma dosis señalada en el niño, que lleva más de tres años sin tratamiento (tras varios años en que alternó etapas de tratamiento insulínico con otras sin insulina, por mala tolerancia a las distintas pautas usadas (frecuentes hipoglucemias), pero con Hb A1c > 7.5% actualmente). Como parte de los datos evaluados antes y después del inicio de la toma de sulfonilureas se realizó una monitorización continua de glucosa (Figuras 1 y 2 respectivamente).

Conclusión:

El control glucémico alcanzado con glibenclamida es muy superior al conseguido con insulina, sin oscilaciones ni hipoglucemias significativas. En los casos que mostramos, la supresión del tratamiento insulínico se realizó al primer día de inicio con sulfonilureas en la niña y en la primera semana en la madre.

Madre



Hijo



Hija

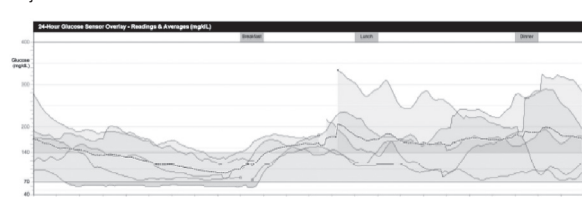
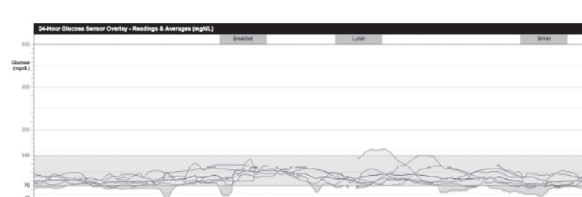
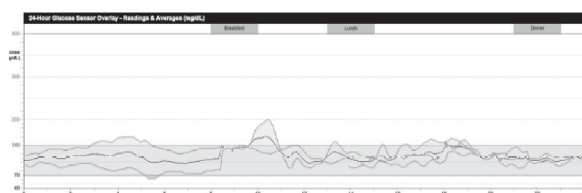


Figura 1. Monitorización antes de glibenclamida.

Madre



Hijo



Hija

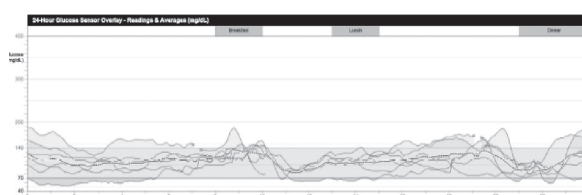


Figura 2. Monitorización tras glibenclamida.

P2/d3-107

UN RÁPIDO INCREMENTO DE PESO EN LA INFANCIA CONDICIONA UN DEBUT MÁS PRECOZ DE LA DIABETES EN NIÑOS CON AUTOINMUNIDAD PRESENTE. ANÁLISIS DE LA HIPÓTESIS DEL

ACELERADOR EN EL ÁREA MEDITERRÁNEA.

R. Cardona Hernández, L. Suárez Ortega, R. Díaz Naderi, M. Torres Lacruz.

Diabetes Pediátrica, Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues LI., Barcelona.

La hipótesis del acelerador argumenta que la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 son la misma entidad dado que el desarrollo de la diabetes tipo 1 está condicionado por una resistencia a la insulina asociada a la obesidad que acelera su presentación. En este trabajo se estudia la hipótesis del acelerador en una cohorte de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 para comprobar si un peso bajo al nacimiento o un IMC alto al debut condicionan una presentación más precoz de la enfermedad.

Métodos:

Estudio retrospectivo que incluía la revisión de historias clínicas de 277 sujetos caucásicos, edad 0-18 años y debut diabético entre 1990-2009. En todos, se registraron las siguientes variables: sexo, edad al momento del diagnóstico, peso al nacimiento y peso e IMC a los 4-6 semanas tras el debut expresados como desviaciones estándar, así como valores de péptido C (FCP) y anticuerpos anti-GAD y anti-IA2. Se realizó análisis estadístico con SPSS 12.0 estudiando correlaciones entre las principales variables y análisis de regresión lineal múltiple.

Resultados:

No se halló asociación estadísticamente significativa entre la edad del diagnóstico y el peso al nacimiento ($p>0.1$) ni entre el IMC al debut y la edad de presentación ($p>0.5$). No se hallaron correlaciones estadísticamente significativas cuando se realizó análisis de regresión lineal múltiple ajustada para sexo, FCP o valores de anticuerpos. Se halló una correlación negativa ($r=-0.4$; $p<0.001$) entre el incremento de peso que existe entre el nacimiento y el debut y la edad de presentación de la diabetes en aquellos sujetos con valores de FCP negativo y título de anticuerpos positivo ($n=122$).

Conclusión:

Nuestro estudio sugiere que el incremento acelerado de peso en la infancia condiciona un debut más precoz de la diabetes en sujetos con autoinmunidad presente, probablemente mediado por un aumento en la resistencia a la insulina. Sin embargo, al contrario de la experiencia existente en poblaciones anglosajonas y centroeuropeas, el IMC al debut no afecta el momento de la presentación de la diabetes. Es probable que otros factores genéticos y ambientales condicionen la aparición de la diabetes tipo 1 en la infancia.

P2/d3-108

PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIABETES TIPO 1 DE LARGA EVOLUCIÓN.

L. Golmayo Gaztelu, M. López-Capapé, M. Martín-Frías, E. Colino, M. Alonso, R. Barrio.

Diabetes Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción:

La diabetes tipo 1 (DM1) se ha reconocido como factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (ECV) y de muerte en adultos jóvenes. El síndrome metabólico (SM) agrupa un conjunto de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), está asociado en la DM1 a un aumento de la morbi-mortalidad por ECV y es un factor de riesgo independiente para complicaciones microvasculares. López-Capapé (2006) encuentra una prevalencia del SM del 18% en niños obesos.

Objetivo:

Definir la prevalencia del SM en población pediátrica con DM1 de larga evolución.

Pacientes y Métodos:

Evalúamos, a los nueve años del diagnóstico de DM1 (tiempo de evolución medio: 9.3 ± 1.35 años), en 111 pacientes (55% varones) la prevalencia de SM. Se analiza: grado de control metabólico (media de HbA1c del año previo [(HPLC: vn 5.31 ± 0.21)] y FRCV: IMC, tensión arterial (HA), dosis de insulina (u/Kg/día), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), LDLc, HDLc, microalbuminuria y antecedentes familiares (AF) de obesidad y FRCV. Se calcula el z-score de C-HDL y TG a partir del estudio de lípidos de Fuenlabrada (1989). Se define SM según los criterios de Cook (2003) modificados para adolescentes y para DM1, presencia de ≥ 2 criterios: IMC >2 DE, HTA ($>p90$ para la Task Force), TG >110 mg/dl o HDL <40 mg/dl.

Resultados:

Presentaban SM el 4,8%. Tenían AF de DM el 32%; Obesidad 13,9%; HTA 13,9%; Alteración lipídica: 23,1% ECV 4,6%. El 57,4% de la población tenía algún FRCV en la familia. No hemos encontrado complicaciones microvasculares.

Tabla 1. Características globales.

n=111	
Edad media(años)	15,5 $\pm$ 2,98
Pubertad(imp%/púber%)	15/85
IMC(DE)	0,47 $\pm$ 0,93
HbA1C media(%)	7,8 $\pm$ 1,3
Dosis insulina(U/Kg/día)	0,94 $\pm$ 0,26
CT(mg/dl)	161,9 $\pm$ 30,9
C-HDL(mg/dl)/ C-HDL(z score)	56,7 $\pm$ 13,7 /0,23 $\pm$ 1,02
C-LDL(mg/dl)	95,5 $\pm$ 23,6
TG(mg/dl)/ TG(z score)	63,5 $\pm$ 41,9/-0,3 $\pm$ 0,97

Tabla 2. Criterios de SM.

Obesidad(%)	6,4
HT(%)	15,6
HDL<40 mg/dl(%)	5,7
TG >110 mg/dl(%)	9,2

Conclusiones:

La prevalencia del SM en nuestra población pediátrica con DM1 es inferior a la descrita en la población pediátrica obesa y a la de adultos con DM1. Aún así es fundamental insistir en el control de los FRCV en este tipo de pacientes.

P2/d3-109

ALTERACIÓN INDETERMINADA A LA GLUCOSA EN EL SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA OBESA.

L. Golmayo Gaztelu, M. López-Capapé, M. Martín-Frías, A. Carcavilla, M. Alonso, R. Barrio.

Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción.

En la edad pediátrica la prevalencia de DM2 aumenta de forma paralela al incremento de obesidad. Los factores predictivos de la evolución de la alteración hidrocarbonada (AHC) están poco estudiados. En nuestra experiencia (López-Capapé 2006), la prevalencia de AHC en niños y adolescentes obesos es del 7%. Recientemente se ha definido una nueva categoría de AHC, la alteración indeterminada a la glucosa (AIG). Se desconoce su prevalencia y el posible significado en la población obesa.

Objetivo.

Estudiar la prevalencia de AIG en una población pediátrica obesa y la evolución hacia AHC.

Pacientes y Métodos.

Estudiamos 92 niños obesos (IMC>2DE Hrdz), 56,2% varones, con edad media de 11,2±2,8 años, mediante SOG basal (IMC medio 4,1±1,6DE) y a los 2 años (IMC medio 3,4±1,7DE). Definimos AIG como glucemia >200mg/dl entre los 30 y 90 minutos de la SOG con normalidad de glucemia en ayunas y a las 2 horas; AHC según los criterios de la ADA 2004. Evaluamos edad, antecedentes familiares de DM, IMC, HOMA-IR y HbA1c [(HPLC: vn 5,31 ± 0,21]. Se excluyen 3 pacientes con diagnóstico de DM2 con SOG.

Resultados.

En la evaluación inicial un solo paciente presentaba AIG, alteración que persistió a los 2 años a pesar de la pérdida de peso. En el seguimiento del grupo, a los 2 años se detecta un nuevo paciente con AIG, también a pesar de la mejoría en su IMC.

Tabla 1. Comparación entre los grupos al inicio.

N=89	Normal, N=69(77,5%)	AHC, N=19(21,4%)	AIG, N=1(1,1%)
Edad(años)	10,9±2,8	12,4±2,3*	6,4
AF DM(%)	49%	42%	no
IMC(DE)	4,36±1,7	3,2±0,98*	6,4
HOMA-IR	2,9±1,5	4,1±2,6*	1,5

*p<0,05. AF DM: antecedentes familiares de diabetes. AHC: alteración hidrocarbonada. AIG: alteración indeterminada de la glucosa.

Tabla 2. Pacientes con AIG.

	Paciente 1	Paciente 2
Edad inicial(años)	6,4	11,3
AF DM	no	no
IMC(DE) inicio/2años	6,4/4,5	2,86/2,29
AIG inicio/2años	sí/sí	no/sí
HOMA-IR inicio/2años	1,5/0,37	10,4/3,2
HbA1c (%)	5,8/5,3	5/5

Conclusiones.

La prevalencia de AIG en la población obesa es muy baja. Los parámetros de resistencia insulínica no parecen estar en relación con la presencia de AIG.

P2/d3-110

'CAROL TIENE DIABETES': UN PASO MÁS PARA LOGRAR LA INTEGRACIÓN DEL NIÑO CON DIABETES EN LA ESCUELA.

M.C. Marín Fernández ⁽¹⁾, V. Salaverría ⁽¹⁾, I. Llorente ⁽²⁾, A. Lorenzo ⁽³⁾.

⁽¹⁾Fundación para la Diabetes, Madrid. ⁽²⁾Asociación Navarra de Diabéticos. ⁽³⁾Asociación de Diabéticos de Álava.

Justificación

Según estudios llevados a cabo por la Fundación para la Diabetes se producen frecuentes **casos de discriminación por diabetes** en el ámbito escolar. Para evitarlo:

- Los padres y alumnos demandan más y mejor información sobre la diabetes a los profesores y personal de centros escolares.
- Los profesores reclaman mayor información sobre diabetes y emergencias.

Objetivos

- Conseguir la plena integración escolar e igualdad de oportunidades para los niños con diabetes.
- Sensibilizar a la sociedad sobre la diabetes infantil.

Materiales y Método

Material desarrollado para informar a los profesores y alumnos que tienen un niño con diabetes en el aula acerca de lo que supone esta enfermedad:

- **Cortometraje** de animación (duración: 6 minutos).
- **Animaciones didácticas.** Profundizan en: fisiología, situaciones que se dan en el día a día de la persona con diabetes y educación en valores.
- **Fichas didácticas:** adaptadas a cada uno de los

3 ciclos de la educación primaria, con las que el profesor podrá trabajar en el aula aspectos de la diabetes de forma transversal.

Este material se entregará a todos los niños con diabetes de España (entre 6 y 12 años) a través de las consultas de endocrinología pediátrica.

Resultado

Editadas 20.000 copias del CD interactivo, conteniendo:

- corto de animación (inglés y castellano),
- animaciones didácticas (inglés y castellano),
- fichas didácticas (inglés, castellano, catalán, euskera y gallego)

Los materiales cuentan con el aval de la SEEP.

La distribución se realiza a través de los servicios de endocrinología pediátrica de España, que entregan una copia del CD a cada familia, con el fin de que ésta última lo lleve a la escuela.

Otros medios de difusión: asociaciones de diabéticos, Consejerías de Sanidad y Educación, Ministerios.

Conclusiones

Se ha diseñado una estrategia para hacer llegar, en especial a través de todos los Servicios de Endocrinología Pediátrica, material de educación diabético para niños con diabetes y sus educadores. Dicho material pretende contribuir a la plena integración de los niños con diabetes y a la concienciación general sobre los problemas que conlleva esta enfermedad, objetivos que deben ser avalados por futuros estudios.

P2/d3-111

CUMPLIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES NUTRICIONALES EN EL NIÑO CON DIABETES MELLITUS TIPO 1.

M.J. Cuscó Fernández, M. Martín Alonso, P. Prieto Matos, R. Pacheco González, J. Cedeño Montaña, J. Prieto Veiga.

Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción:

La terapia nutricional es parte fundamental del tratamiento de la DM 1, pero no siempre se consigue una adherencia adecuada a la misma. Los requerimientos nutricionales de los niños con DM 1 son similares a los de los niños de la misma edad no diabéticos, pero difieren en la necesidad de repartir la toma de hidratos de carbono (HC) a lo largo del día. La alimentación no sólo ha de ser suficiente para garantizar un crecimiento adecuado y conseguir un buen control metabólico, sino también para prevenir las complicaciones agudas y crónicas de

la enfermedad, principales responsables de la morbilidad asociada a la diabetes.

Objetivo:

Valorar el cumplimiento de las recomendaciones nutricionales como parte integrante del tratamiento de la DM 1 en un grupo de niños diabéticos de nuestro hospital.

Material y Métodos:

18 niños con DM 1 colaboraron recogiendo el consumo de alimentos y bebidas durante 3 días consecutivos en encuestas dietéticas que fueron analizadas posteriormente. A todos los pacientes se les recogieron una serie de datos clínicos y analíticos y se calcularon sus requerimientos energéticos según las recomendaciones de la SEEP. Los datos obtenidos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS.

Resultados:

Tabla 1. Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones nutricionales de la SEEP.

	INGESTA ADECUADA	INGESTA INFERIOR A LAS RECOMENDACIONES	INGESTA SUPERIOR A LAS RECOMENDACIONES
CALORIAS TOTALES/DÍA	61 %	17 %	22 %
H. CARBONO	44 %	44 %	12 %
GRASAS	22 %	11 %	67 %
GRASAS SATURADAS	44 %		56 %
COLESTEROL	44 %		56 %
PROTEÍNAS	83 %	6 %	11 %

Tabla 2. Ingesta media de los nutrientes.

	MEDIA $\pm$ DS	MÍNIMO-MÁXIMO
CALORIAS TOTALES/DÍA	Recomendado + 2.7 %	(Rec. -16%) - (Rec. +24%)
HC (% de calorías totales)	50.1 $\pm$ 5.7	38 - 63
GRASAS (% de cal. totales)	31.6 $\pm$ 5.2	21.5 - 40.3
G. SAT. (% de grasa total)	10.5 $\pm$ 2	7.25 - 14.5
COLESTEROL (mg/día)	308 $\pm$ 96	132 - 544
PROTS. (% de cal. totales)	18 $\pm$ 2.7	13.6 - 25

Conclusiones:

La nutrición en el paciente diabético es uno de los pilares básicos del tratamiento de la enfermedad. Existe evidencia de que una terapia nutricional adecuada llevada a cabo por un especialista sobre un paciente comprometido es clínicamente efectiva, lo que implica un mejor control metabólico con descensos documentados en la HbA1c. De nuestro estudio se deduce que el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas no siempre es correcto, observándose una ingesta calórica diaria adecuada en el 61% de los pacientes estudiados; una tendencia a mayor ingesta de grasas (67% de los pacientes) fundamentalmente a expensas de menor cantidad de HC (44% de los casos), y un mejor cumplimiento de las recomendaciones proteicas (83% de los niños). Aún así, esta aceptable adherencia a la terapia nutricional se traduce en niños con un IMC dentro de la normalidad y con un buen control metabólico en la mayoría de los casos (HbA1c media de 7,2 %).

P2/d3-112

DETERMINACIÓN DE 25-HIDROXIVITAMINA D (25-(OH)D) EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1).

B. Huidobro Fernández, M. Echeverría Fernández, C. Iglesias Fernández, B. Roldán Martín, A. Rodríguez Sánchez, M.D. Rodríguez Arnao.

Metabolismo y Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introducción:

La vitamina D posee propiedades inmunomoduladoras y antiproliferativas y es esencial en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. La deficiencia de vitamina D se relaciona con mayor prevalencia de DM (tipo 1 y 2) y es relevante en la progresión de las complicaciones micro y macrovasculares en estos pacientes, favoreciendo la disfunción endotelial, la lipoperoxidación, la proliferación vascular e interfiriendo con el eje renina-angiotensina.

Objetivo:

Valoración de los niveles de 25-(OH)D en pacientes pediátricos con DM1.

Sujetos y Métodos:

Determinación de los niveles plasmáticos de 25-(OH)D en pacientes con DM1 de más de un año de evolución. Se realizó un corte transversal (junio-diciembre 2009) excluyendo los pacientes con patología del metabolismo calcio-fósforo.

Resultados:

Se incluyeron en el estudio 59 pacientes: edad media 14,1 años (rango: 4.4-23.0), 27 varones/32 mujeres, 52 de raza caucásica. El nivel de 25-(OH)D en la muestra de pacientes diabéticos fue de $31,1 \pm 9,2$ µg/L (media $\pm$ DE) (normal >30). No se observó una asociación estadísticamente significativa entre los valores de 25-(OH)D y la cifra de HbA1C, el IMC (DE) ni el tiempo de evolución de la diabetes (coeficiente de correlación de Spearman). Tampoco se demostraron diferencias entre los valores de 25-(OH)D de los pacientes con buen control ($HbA1C \leq 7,5\%$) respecto a los que presentaban mal control ($HbA1C > 7,5\%$): $31,0 \pm 6,7$ versus $31,2 \pm 10,1$ µg/L. El 5% de los pacientes presentaron niveles de 25-(OH)D menores de 20 µg/L (deficiencia), el 47,5% valores entre 20-30 µg/L (insuficiencia) y el 47,5% valores ≥ 30 µg/L (suficiencia). Todos los pacientes presentaban niveles séricos de calcio total normales. En el grupo de pacientes de origen no caucásico ($n = 7$) el valor medio de 25-(OH)D fue 29,6 µg/L, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a los pacientes caucásicos (31,4 µg/L). Los pacientes DM1 deficientes e insuficientes en 25-(OH)D fueron tratados con suplementos de vitamina D.

Conclusiones:

La deficiencia-insuficiencia de vitamina D es frecuente en los pacientes con DM1. Se aconseja evaluar los niveles de 25-(OH)D en pacientes DM1 y administrar suplementos de vitamina D en aquellos con niveles de 25-(OH)D inferior a 30 µg/L con objeto de prevenir complicaciones a largo plazo.

P2/d3-113

ALIMENTACIÓN EN EL NIÑO CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM 1) Y SU IMPLICACIÓN EN EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES.

M. Martín Alonso, M.J. Cuscó Fernández, R. Pacheco González, P. Prieto Matos, F. Manzano Recio, J. Prieto Veiga.

Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción:

La terapia nutricional en el paciente con DM 1 constituye un pilar fundamental del tratamiento de la enfermedad. Una dieta inadecuada puede contribuir a un peor control metabólico del paciente y potenciar su riesgo cardiovascular, aumentando así las complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad.

Objetivo:

Valorar la posible asociación entre la ingesta de los diferentes nutrientes y algunos parámetros analíticos, como la microalbuminuria o el colesterol total sanguíneo, en un grupo de niños con DM 1 de nuestro hospital.

Material y Métodos:

18 niños diabéticos colaboraron recogiendo su ingesta durante 3 días consecutivos. A todos los pacientes se les recogieron una serie de datos clínicos y analíticos, que junto con los resultados de las encuestas alimentarias, fueron analizados con el paquete estadístico SPSS.

Tabla 1. Descripción de la muestra.

	MEDIA $\pm$ DS
Sexo (Niñas:niños)	14:4
Edad (años)	9.4 $\pm$ 3.5
Duración DM 1 (años)	4 $\pm$ 2
IMC (DS)	(- 0.05)
Insulinoterapia (MDI:ISCI)	7:11
Insulina (Unid/kg/día)	0.74 $\pm$ 0.2
HbA1c (%)	7.22 $\pm$ 0.6
Filtrado glomerular (DS)	0.7 $\pm$ 1.1
Colesterol (mg/dL)	167 $\pm$ 32
Triglicéridos (mg/dL)	65 $\pm$ 24

Tabla 2. Ingesta media de los nutrientes.

	MEDIA $\pm$ DS
CALORÍAS TOTALES/DÍA	Recomendado + 2.7%
HC (% de calorías totales)	50.1 $\pm$ 5.7
GRASAS (% de cal. totales)	31.6 $\pm$ 5.2
G. SAT. (% de grasa total)	10.5 $\pm$ 2
COLESTEROL (mg/día)	308 $\pm$ 96
PROTS. (% de cal. totales)	18 $\pm$ 2.7

Resultados:

En cuanto a la afectación renal, la microalbuminuria sólo resultó positiva en un paciente, por lo que se decidió estudiar la relación del filtrado glomerular con la ingesta proteica, con el control metabólico (HbA1c) y con el tiempo de evolución de la diabetes, sin encontrarse en ningún caso asociación estadísticamente significativa.

Sí se observó una asociación con $p < 0.05$, inversa y con un coeficiente de correlación de Pearson bajo, entre el porcentaje de HC ingeridos y las necesidades de insulina. En cuanto al perfil lipídico, no encontramos diferencias en función del porcentaje de grasas totales ingeridas, pero sí se observó una relación estadísticamente significativa y positiva, entre la cantidad de colesterol ingerida y los niveles de colesterol total.

Conclusiones:

No hemos podido demostrar asociación entre el grado de ingesta proteica, el control metabólico de los pacientes y el tiempo de evolución de su enfermedad, con la tasa de filtrado glomerular, que sí han demostrado otros estudios. La asociación negativa encontrada entre el porcentaje de HC ingeridos y los aportes de insulina diarios hay que valorarla con cautela, por la escasez del tamaño muestral, pero podría estar indicándonos la participación de otros factores en las necesidades de insulina. Hemos detectado mayores niveles de colesterol a mayor ingesta diaria de colesterol (excesiva en el 44% de los pacientes), dato importante para intensificar nuestros esfuerzos en la educación nutricional, ya que la hipercolesterolemia asociada a la diabetes, potencia el riesgo cardiovascular de nuestros pacientes.

P2/d3-114

CRECIMIENTO EN ETAPA PREPUBERAL EN DIABETES TIPO 1.

A. González Jimeno, A. Carcavilla Urquí, A. Aragón Gallego, C. Villalba Castaño, C.M Martín Delgado, R. Cuenca Boi.

Servicio de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

Introducción:

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enferme-

dad crónica autoinmune cuyo manejo ha experimentado cambios sobresalientes en las últimas décadas. Existe controversia acerca del impacto de la enfermedad sobre el crecimiento y desarrollo en edad pediátrica.

Objetivo:

Estudiar el crecimiento en una muestra de pacientes diabéticos en edad prepuberal.

Pacientes y Métodos:

Estudio prospectivo realizado entre el 13 octubre de 1994 y el 10 de enero de 2008. Se incluyeron pacientes diagnosticados de DM1 en etapa prepuberal mayores de 18 meses. Se siguió a los pacientes desde al menos 6 meses después del debut hasta antes de iniciar la pubertad. Todos fueron tratados con régimen insulínico bien clásico o bien intensivo. Los pacientes fueron vistos en consulta cada 3 meses. En cada revisión se recogieron datos de talla, peso, e IMC y se determinó la concentración de hemoglobina glicosilada capilar (HbA1c).

Resultados:

Se incluyeron 48 pacientes (27 niños y 21 niñas). La edad media de éstos al inicio del seguimiento fue 6,52 años y la mediana de seguimiento fue de 3 años (rango entre 1 y 8,2 años). La talla media al inicio del estudio era discretamente superior a la media y los pacientes sufrieron una desaceleración de la talla durante el seguimiento (media del grupo 0,42 $\pm$ 0,86 DS por encima de la correspondiente a su edad inicialmente, y 0,18 $\pm$ 0,9 DS al finalizar).

Utilizando un modelo autorregresivo de primer orden se pudo demostrar que a mayor concentración de HbA1c, menor velocidad de crecimiento (cada elevación de un 1% en la HbA1c produce una disminución de un 8,7% en la velocidad de crecimiento; $p=0,015$). Mediante este modelo se pudo controlar otras variables como la edad (a mayor edad menor velocidad de crecimiento) y la trayectoria de crecimiento de cada paciente.

Conclusiones:

En nuestra muestra se ha podido evidenciar el impacto del control metabólico sobre la velocidad de crecimiento en etapa prepuberal. Son necesarios estudios prospectivos a talla final que profundicen en esta relación, y aclaren el papel de otros factores como la variabilidad glucémica.

P2/d3-115

SÍNDROME DE WOLCOTT-RALLISON EN UNA FAMILIA ESPAÑOLA NO CONSANGUÍNEA.

A. González Jimeno⁽¹⁾, A. Carcavilla Urquí⁽¹⁾, L. García Arroyo⁽¹⁾, O. Rubio Cabezas^(2,3), S. Ellard⁽³⁾, A. Aragón Gallego⁽¹⁾.

Servicio de Pediatría. ⁽¹⁾ Hospital Virgen de la Salud, Toledo. ⁽²⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. ⁽³⁾ Institute of Biomedical and Clinical Science, Peninsula Medical School, Exeter, Reino Unido.

Introducción:

El síndrome de Wolcott-Rallison (SWR) es un trastorno autosómico recesivo infrecuente caracterizado por diabetes neonatal permanente, displasia espondiloepifisaria, y disfunción hepática y renal. Se han descrito pocos casos en la literatura, la mayoría procedentes de la Península Arábiga, y recientemente se ha demostrado que es la causa más frecuente de diabetes neonatal permanente en familias consanguíneas. Presentamos un caso de SWR en una familia española no consanguínea.

Caso clínico:

Niña nacida a término por parto normal y peso adecuado para la edad gestacional. Hija de padres sanos no consanguíneos. A los 3 meses de edad presentó debut diabético con autoinmunidad pancreática negativa, sin remisión espontánea posterior. Desde entonces el control ha sido inestable sin presentar episodios de cetoacidosis. Fue diagnosticada de displasia congénita de caderas por lo que precisó tratamiento ortopédico al nacimiento y fue sometida a osteotomía desrotadora de fémur izquierdo a los 5 años de edad. Desarrolló talla baja desproporcionada de hasta -5,9 desviaciones estándar, con hallazgos clínicos y radiológicos compatibles con una displasia epifisaria grave. A los 6 años fue diagnosticada de válvula aórtica bicúspide y estenosis aórtica leve. Desde los 4 a los 10 años ingresó en 4 ocasiones por episodios de hipertransaminasemia grave, que en una ocasión se complicó con fallo hepático, insuficiencia renal aguda que precisó hemodiafiltración en otra ocasión, pancitopenia, y descompensación metabólica sin cetoacidosis. Estas manifestaciones se resolvieron espontáneamente tras cada ingreso. En la actualidad la paciente tiene 10 años y ha iniciado desarrollo puberal.

Métodos:

Ampliación por PCR y secuenciación del gen EIF2AK3 en la paciente, sus padres, y su hermano.

Resultados:

La paciente tiene heterocigosis compuesta para una mutación tipo *nonsense* (K511X) y una mutación tipo *frameshift* (c.2045delC) en los exones 9 y 13 respectivamente del gen EIF2AK3. El padre y el hermano de la paciente son portadores asintomáticos de la mutación K511N, y la madre de la mutación c.2045delC.

Conclusión:

Se trata, hasta donde sabemos, del primer caso de SWR descrito hasta la fecha en una familia español-

la. Como curiosidad, se trata de una heterocigosis compuesta en una niña de una familia no consanguínea.

P2/d3-116

DIABETES MELLITUS EN MENORES DE 15 AÑOS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE CASTILLA LA MANCHA.

M.J. Ballester Herrera, P. Giralt Muíña, J.J. Angulo, G. Sánchez, E. Palomo Atance, L. Santillana Ferrer, Grupo GEDPECAM.

Servicio de Pediatría, Hospital General de Ciudad Real.

Objetivos:

Determinar prevalencia e incidencia de Diabetes Mellitus (DM) en población menor de 15 años en Castilla-La Mancha (CLM).

Material y Métodos:

Estudio prospectivo. Cálculo estimado de pacientes en la población diana según fórmula de Chapman y Seber. Método captura –marcaje– recaptura para asegurar la exhaustividad. Fuente información primaria: registros hospitalarios de toda CLM y hospitales públicos de Madrid. Fuente información secundaria: registro informático de atención primaria, (cobertura 90% municipios y más de 99% de población). Para prevalencia se incluyeron los menores de 15 años, con diagnóstico de DM a 31-5-2007. Para incidencia se incluyeron los diagnosticados entre 1 de junio de 2007 y 31 de mayo de 2008.

Resultados:

La población de CLM era de 2.001.643 habitantes, 297.160 (14,8%) menores de 15 años (52% varones). Prevalencia de diabetes en menores de 15 años: 1,4 casos/1000 niños (422 casos), 56% varones. Aumentó con la edad: 59 % en grupo 10-15 años, 33% entre 5 -10 años y 8% entre 0 -5 años. Distribución por provincias: mayor en Ciudad Real, Albacete y Toledo (1,63‰, 1,59‰ y 1,39‰ respectivamente) que Guadalajara ó Cuenca (0,94‰, 0,80‰ respectivamente).

Número de casos nuevos diagnosticados: 81 niños, 43 niños (53%) y 38 niñas (47%). Incidencia 27,6/100.000 habitantes/año. Número estimado de pacientes por fórmula de Chapman-Seber: 82. Tasa de exhaustividad de ambas fuentes (S1, S2):98 (S1:96; S2:68). Mayor incidencia en las provincias de Ciudad Real, Albacete y Toledo: 35,4; 35,2; y 25,5 casos/100.000 habitantes/año respectivamente y 20,2, 14,2 casos/100.000 habitantes/año en Guadalajara y Cuenca. Grupo de edad de mayor incidencia 10-15 años. No diferencias en cuanto al sexo excepto en menores de 5 años (67% varones).

Conclusiones:

1. La prevalencia e incidencia de diabetes en menores de 15 años en CLM es una de las mayores publicadas en estudios españoles.
2. Se encuentra un incremento de la incidencia en el grupo de edad <5 años pero la edad de máxima incidencia corresponde al grupo 10-15 años.
3. Hay mayor incidencia en niños que en niñas en el grupo menor de 5 años.
4. Existen diferencias provinciales en cuanto la incidencia y prevalencia de diabetes.

P2/d3-117

INTERRUPCIÓN DE ISCI EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN HOSPITAL DE REFERENCIA.

A. Mingorance Delgado, M. Sánchez Carbonell, J. Tapia Muñoz.

Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción:

El tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) es una buena alternativa para el tratamiento de niños/adolescentes con diabetes tipo 1. Existen pocos estudios en los que se analice la retirada de este tipo de terapia.

Objetivo:

Analizar el grupo de pacientes en los que se interrumpe el tratamiento con ISCI desde 2004 en nuestra Unidad.

Metodología:

Estudio de cohorte prospectivo analítico. Nº pacientes incluidos: 57. Variables analizadas: Edad al inicio del tratamiento, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, soporte familiar, remitidos de otros centros, motivo indicación de ISCI, HbA1c previa/posterior (en pacientes que interrumpen ISCI), tiempo permanencia en ISCI y motivo de abandono.

Resultados:

Edad al inicio de ISCI: 10.05 años (SD=4,54). Hombres: 51,88%. Tiempo de evolución de la enfermedad: 3,58 años (SD 2,78). Soporte familiar: desfavorable en 4 casos (7,02%). Pacientes remitidos desde otros centros: 52,63%. Motivo indicación ISCI: mal control metabólico (24,6%), variabilidad glucémica (VG) (38,6%), VG+edad (19,3%), calidad vida (10,5%), deporte (7,0%). HgA1c previa (media): Muestra total: 7,84 (SD: 0,99), abandonos: 8,57 (SD: 0,92), HbA1c posterior (media) en abandonos: 8,83 (SD=1,15), tiempo permanencia entre abandonos (media): 0,71 años (SD=0,56) y motivo de abandono: incumplimiento terapéutico: 57,1%, insatisfacción: 28,6%, trastorno conducta alimentaria: 14,3%. Total pacientes abandonan ISCI: 7

(8,8%), 5 de ellos lo hacen durante el primer año, 57,12% mujeres y 71,4% mayores de 10 años.

Conclusiones:

1) La tasa de abandonos encontrada es semejante a otras series.

2) Los abandonos se suelen producir de forma precoz salvo cuando es por incumplimiento terapéutico.

3) El soporte familiar, el tiempo de evolución de la diabetes y la mayor edad al inicio de tratamiento son los principales predictores de fracaso. Un soporte familiar adecuado es indispensable para un buen control metabólico y para el tratamiento con ISCI, independientemente de la edad.

4) La media de HbA1c previa en abandonos es significativamente más alta que la media en no abandonos. Aunque una de las indicaciones para tratamiento con ISCI es una mala hemoglobina glicosilada, se debe ser cuidadoso con este grupo ya que el mal control metabólico puede deberse a otros factores distintos a la terapia insulínica.

P2/d3-118

INFLUENCIA DE LOS HIDRATOS DE CARBONO DE ABSORCIÓN RÁPIDA EN LA DIABETES MODY.

R.M. Pacheco González, M. Martín Alonso, M.J. Cuscó Fernández, P. Prieto Matos, J. Cedeño Montaña, J. Prieto Veiga.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca.

Introducción:

La mayoría de los diabéticos MODY tipo 2 se tratan exclusivamente con dieta, consistente en evitar los carbohidratos de absorción rápida. Aunque se piensa que esto no sea tan importante para su buen control glucémico, dado el buen pronóstico de esta enfermedad.

Objetivos:

Estudiar la influencia de los hidratos de carbono de absorción rápida en el perfil glucémico de los pacientes MODY tipo 2.

Material y Métodos:

Se incluyeron inicialmente en el estudio aquellos pacientes pediátricos diagnosticados en la consulta de diabetes MODY tipo 2 con confirmación genética, es decir, 7 pacientes; pero, finalmente sólo 4 participaron.

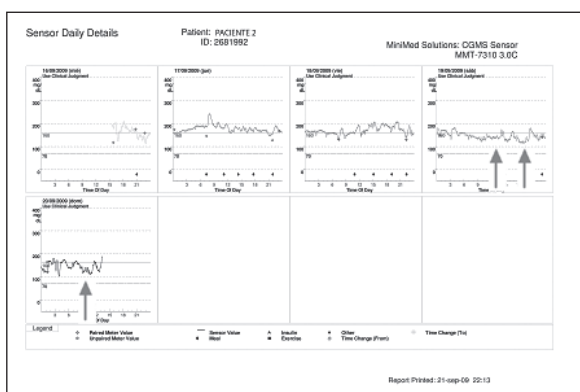
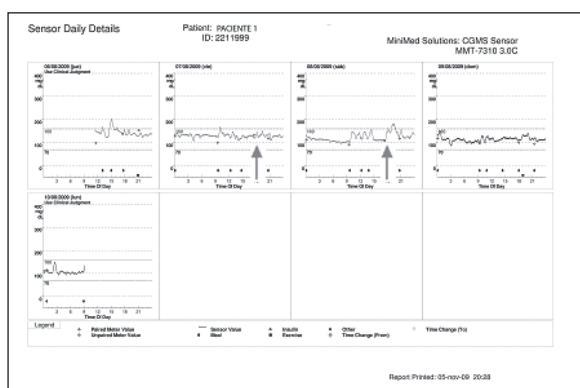
Se les realizó una monitorización continua de glucosa durante 4 días, durante los cuales siguieron una dieta exenta de hidratos de carbono refinados

durante 2 días y dieta libre durante los otros 2; y se compararon los resultados registrados por el sensor CGMS. Para ello, se elaboró una dieta normocalórica según edad, con un 60% de hidratos de carbono de absorción lenta, a la que se añadió un 20% de carbohidratos de absorción rápida durante 2 días, en forma de zumo o refresco.

Se consideró un nivel de glucosa elevado postprandial cuando era superior a 160 mg/dl.

Resultados:

La monitorización continua de glucosa registró ascensos del nivel de glucosa tras la ingesta de hidratos de carbono de absorción rápida sólo en 2 ocasiones de las 10 ingestas, no mezcladas con otros alimentos, que hacen en total los 4 pacientes. El primero se observa en un paciente (paciente 1) que presenta otros 2 aumentos de glucosa tras la ingesta de carbohidratos no refinados. El otro aumento se observa justo tras la colocación del sensor, y no vuelve a registrarse más ascensos en ese paciente (paciente 3).



Conclusión:

La ingesta de hidratos de carbono de absorción rápida no tiene mayor repercusión en los niveles de glucosa que la toma de carbohidratos de absorción lenta en nuestro estudio. Esto indicaría que los pacientes con diabetes MODY tipo 2 no tendrían que seguir una dieta exenta de estos carbohidratos para el mejor control glucémico.

No obstante, son pocos los pacientes estudiados para poder extrapolar estos resultados, y serían necesarios más estudios.

P2/d3-119

CIRUGÍA BARIÁTRICA EN ADOLESCENTE CON OBESIDAD MÓRBIDA, SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS TIPO 1.

M. Martín Frías⁽¹⁾, J.A Balsa Barro⁽²⁾, R. Peromingo Fresneda⁽³⁾, M. Alegre Viñas⁽¹⁾, M. Alonso Blanco⁽¹⁾, R. Barrio Castellanos⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Diabetes Pediátrica. ⁽²⁾ Nutrición. ⁽³⁾ Servicio de Cirugía General y Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción.

En la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) la obesidad mórbida y otros componentes del síndrome metabólico (SM), que asocian insulina-resistencia, dificultan el control metabólico e incrementan el riesgo de complicaciones macrovasculares. La cirugía bariátrica es una opción aceptada en la obesidad mórbida del adolescente, con datos positivos sobre seguridad y eficacia en este grupo de edad. No hay experiencia sobre su efecto en el control de la DM1.

Objetivo.

Presentar la evolución clínico-analítica de la diabetes y los componentes de SM tras un año de la cirugía bariátrica.

Paciente y Métodos.

Varón diagnosticado de DM1 a los 15 meses, en cetoacidosis diabética. Desde el inicio, tratamiento con múltiples dosis de insulina con buen control metabólico hasta los 8 años. Posterior empeoramiento progresivo y aumento de las necesidades de insulina hasta 49U/m². A los 10 años inició infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) con mejoría pasajera del control. Obesidad desde el diagnóstico (IMC +2,04DE) llegando a los 15,5 años a un IMC 41,3kg/m² (+7,2DE), púber con talla adulta de -1,9DE, (-1,1DE respecto a talla diana) y HbA1c 9,5%. Asociaba esteatohepatitis no alcohólica, con GGT 64U/L, HDLc 28mg/dl e HTA nocturna. En ese momento se indica cirugía bariátrica. Antecedentes de SM con DM2 y obesidad mórbida por línea materna.

Resultados.

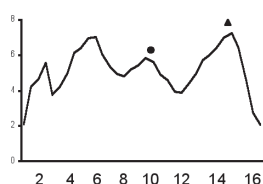
Se realizó *bypass* gástrico laparoscópico, con anastomosis yeyuno-yeyunal a 150cm y reservorio gástrico de 40cc. En el postoperatorio, sepsis por *Klebsiella pneumoniae* con evolución favorable como única incidencia. Perfusión inicial de insulina iv, reiniciando ISCI el 28º día. Reintroducida nutrición oral el 8º día, con buena tolerancia. Los primeros 2 meses, hacía 7 tomas trituradas dia-

rias, sin vómitos, efecto *dumping* ni alteración del ritmo intestinal; actualmente 4-5 tomas/día. Mejoría clínico-analítica progresiva. Al año: IMC +2,07DE, necesidades de insulina 19,4U/m2, HbA1c 7,5%, GGT 18U/L y HDLc 39mg/dl.

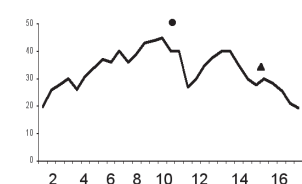
Conclusiones.

Además de la reducción de peso, la cirugía bariátrica contribuyó a una disminución de las necesidades de insulina con mejor control glucémico, y mejoría de otros componentes del SM. Para el tratamiento y seguimiento de estos pacientes es necesario un equipo multidisciplinar.

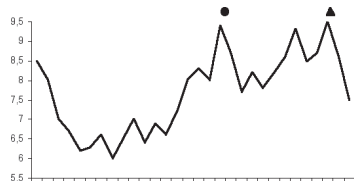
Gráfica1. IMC (DE)



Gráfica2. Dosis insulina (U/m2)



Gráfica3. HbA1c (%)



● ISCI ▲ Cirugía bariátrica

P2/d3-120

FASE DE REMISIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 INFANTO-JUVENIL.

A. Eguireun Rodríguez, A. Larracoechea Zuluaga, G. Grau Bolado, A. Vela de Sojo, P. Jiménez Huerta, I. Rica Echevarría, CIBERDEM.

Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

La fase de remisión (FR) de la DM1 es un periodo transitorio que puede aparecer tras el debut de la diabetes durante el cual se mantiene un adecuado control metabólico con necesidades insulínicas bajas. Se debe a un mantenimiento de reserva pancreática eficaz. No conocemos con exactitud su frecuencia en nuestro medio y diferentes estudios describen gran variación en su prevalencia. Se desconocen los factores que influyen en la aparición y duración de este periodo.

Objetivos:

Describir la frecuencia de la FR en un grupo de pacientes con DM1 infanto-juvenil. Analizar la existencia de variables al diagnóstico que se relacionan con su aparición.

Pacientes y Método:

Hemos incluido 130 pacientes pediátricos diagnosticados de DM1 (periodo Enero 1997-Diciembre 2007) en un hospital terciario. Definimos FR como aquella durante la cual se mantiene una HbA1c <7% con una dosis de insulina ≤0,3 UI/K/día. Las variables estudiadas al debut incluyen datos clínicos (edad, antropometría, duración de síntomas, días de ingreso), analíticos [autoanticuerpos-antip pancreáticos, presencia de acidosis, HbA1c y Péptido C] y terapéuticos [ingreso en CIP, perfusión continua de insulina y dosis de insulina subcutánea (3er día del ingreso y alta)]. Soporte informático SPSS16 para análisis estadístico.

Resultados:

La FR aparece en el 27,5% de los casos y su duración media es de 15 meses.

Los factores que pueden predecir la aparición de FR son: Peso e IMC mayores al debut, ausencia de acidosis y menor requerimiento de insulina al alta. Los niños menores de 5 años, como subgrupo tienen menor proporción de FR (12,9% vs 34,7%; p=0,02).

	6 meses		12 meses		18 meses	
	FR SI	FR NO	FR SI	FR NO	FR SI	FR NO
Frecuencia	27,5%		14,5%		6,1%	
Peso-percentil	68,7±4,4*	42±2,8	62,8±5,9*	47±2,9	74±7,7*	48±2,6
IMC-SDS	0,2±0,2*	-0,7±0,1	0,1±0,3*	-0,5±0,1	0,6±0,4*	-0,5±0,1
Péptido C	0,7±0,2	0,6±0,1	1,1±0,3	0,6±0,1	0,8±0,2	0,7±0,1
% Acidosis	31%*	55%	33%	51%	14%*	48%
INS-Alta UI/K/día	0,6±0,1*	0,8±0,3	0,6±0,1*	0,8±0,1	0,5±0,1*	0,8±0,1

(*)Diferencias estadísticamente significativas (<0,05); Comparación de medias (T- Student ó U-MannWithney) ó de proporciones (Chi-Cuadrado de Pearson).

Conclusiones:

La FR es poco frecuente, y de inicio rápido a partir de la primera semana. Una mayor gravedad al debut (menor peso e IMC y mayor proporción de acidosis) se relaciona con menor frecuencia de FR. Los niños más pequeños la presentan con menos frecuencia.

P2/d3-121

¿EXISTE UNA TENDENCIA A LA OSTEOPENIA EN LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1?

M.V. Velasco Manrique ⁽¹⁾, M. Rodríguez Rigual ⁽¹⁾, G. Bueno Lozano ⁽²⁾, G. Lou Francés ⁽¹⁾, P. Velasco Martínez ⁽³⁾, L. Moreno Aznar ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁽²⁾ Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. ⁽³⁾ Grupo GENUD, Universidad de Zaragoza, Zaragoza.

Objetivo:

Estudiar la masa ósea de una muestra de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 y analizar

las diferencias encontradas respecto a un grupo control.

Material y Métodos:

Se ha estudiado una muestra de 45 niños y adolescentes diagnosticados de diabetes tipo 1 (24 varones y 21 mujeres) y como grupo control, 45 individuos sanos con la misma distribución por sexo y edad. Se han incluido en el estudio las variables: tiempo de evolución de la enfermedad, dosis diaria de insulina y HbA1c, así como BMC (contenido mineral óseo) y BMD (densidad mineral ósea) de cuerpo completo y de columna lumbar obtenidos mediante DEXA (absorciometría dual de rayos X). El estudio estadístico se ha realizado utilizando el SPSS 15.0.

Resultados:

La edad media del grupo de pacientes diabéticos es de $12,67 \pm 3,43$ años (5,02-18,22) y el tiempo de evolución de la enfermedad de $5,18 \pm 3,58$ años. Todos llevan tratamiento insulínico, siendo la dosis media 1,05 U/kg/día y la HbA1c media anual de $7,6 \pm 0,85$. Se ha encontrado una correlación directa significativa entre la edad y los indicadores de masa ósea BMC y BMD ($r=0,689$ y $0,675$; $p=0,000$); pero no se ha obtenido ninguna correlación, por el contrario, con la dosis de insulina, la HbA1c o el tiempo de evolución de la enfermedad. Al estudiar el grupo de los mayores de 12 años, los varones presentaban una BMD lumbar significativamente menor que las mujeres ($0,85 \pm 0,04$ vs $0,96 \pm 0,03$ gr/cm²; $p=0,03$). En cuanto al estudio comparativo con la población control, se han obtenido, en general, niveles inferiores de BMC lumbar en nuestros pacientes, especialmente entre los varones mayores de 12 años, que presentan un BMC a nivel de L4 significativamente inferior al del grupo control del mismo rango de edad ($13,11 \pm 1,03$ vs $15,63 \pm 0,84$ gr; $p=0,02$).

Conclusiones:

Los pacientes estudiados presentan, en general, un menor contenido mineral óseo (especialmente a nivel lumbar) que la población sana, siendo este hecho significativo en el grupo de varones mayores de 12 años. Estos resultados preliminares permiten corroborar que los pacientes diabéticos durante la adolescencia son población de riesgo para desarrollar osteopenia, independientemente del control metabólico que presenten.

P2/d3-122

NUESTRA EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 CON INFUSORES SUBCUTÁNEOS CONTINUOS DE INSULINA.

D. Royo Pérez, G. Lou Francés, J.I. Ruiz del Olmo Izuzquiza, R. Romero Gil, T. Martínez Sies, M. Rodríguez Rigual.

Diabetes, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza.

Introducción

Los infusores subcutáneos continuos de insulina (ISCI) son dispositivos electromecánicos computarizados que se utilizan como tratamiento alternativo a las inyecciones con múltiples dosis de insulina (MDI).

Material y Métodos

Estudio descriptivo de 23 pacientes controlados en nuestro Centro, 2 de ellos neonatos y 21 tratados previamente con régimen de MDI. Son o fueron portadores de ISCI durante al menos un año. Estudiamos aspectos epidemiológicos, complicaciones y la evolución metabólica, considerando diferencias significativas de HbA1 mayores a $\pm 0,5$.

Resultados

Edad: $12'9 \pm 5'7$ años. Edad media de implantación de la bomba: $10'78 \pm 5'05$ años. Tiempo medio de evolución de la diabetes: $5'28 \pm 3'92$ (entre 1 y 15 años). Sexo: 68'2% mujeres, 31'8 % varones. Un 54'5% han pasado de prepúberes a púberes durante la implantación de la bomba. Indicación del implante: 2 casos por necesidad de muy bajas dosis de insulina, 1 por lipoatrofia, 2 por petición del paciente y 18 para conseguir mejor control metabólico. Mantenimiento: tres pacientes abandonaron el tratamiento, dos de forma voluntaria y uno por presentar diabetes neonatal transitoria. Complicaciones metabólicas: un paciente presentó 2 episodios de hipoglucemias severas y otro 2 cetoacidosis diabéticas. Evolución metabólica: 8 presentaron mejoría en los niveles de hemoglobina glicosilada, 8 los mantuvieron, 5 los empeoraron. Se excluyen los casos neonatales.

En la Tabla se describen las diferentes características de los grupos.

	Edad actual	Edad inicio ISCI	Evolución diabetes	Paso prepúber a púber	Sexo femenino	HbA1 preISCI*	HbA1 postISCI**
MEJORÍA (n=8)	13+/-	6'45	10'85+/-5'7	7'57+/-4'84	50%	62'5%	8'13+/-7'55+/-0'42
MANTENIDO (n=8)	14'62+/-	1'84	12'62+/-	5'12+/-3'13	87'5%	75%	7'24+/-1'1
EMPEORADO (n=5)	14'6+/-4'6	12'4+/-3'36	4'2+/-2'77	40%	80%	8+/-0'49	7'5+/-9'14+/-0'93

*Media de HbA1 del año anterior al implante de ISCI.

**Media de HbA1 de los años posteriores al implante de ISCI.

Conclusiones

Las bombas de insulina han mostrado ser efectivas para conseguir un buen control metabólico, pero no suponen de manera concluyente mejor control metabólico que los regímenes MDI.

El grupo que mejora es el de menor edad en el momento del implante aunque lleven más tiempo de evolución de la diabetes.

El sexo femenino muestra empeoramiento en mayor proporción.

P2/d3-123 ESCALA DE CONFLICTO FAMILIAR EN LA DIABETES: FIABILIDAD Y VALIDEZ DE LA VERSIÓN PARA PADRES.

M. Beléndez Vázquez⁽¹⁾, M.C. Marín⁽²⁾.

⁽¹⁾ Dto. de Comunicación y Psicología Social, Universidad de Alicante, San Vicente del Raspeig, Alicante. ⁽²⁾ Fundación para la Diabetes.

Introducción

La diabetes suele ser caracterizada como una “enfermedad familiar”. En especial, la relación entre padres e hijos puede llegar a ser complicada cuando se aproxima la adolescencia. A medida que el niño crece se le demandan niveles más altos de responsabilidad en el cuidado de la diabetes mientras que los padres continúan supervisando las tareas del tratamiento. Este equilibrio difícil entre autonomía del niño e implicación de los padres puede provocar la aparición de conflictos familiares. Un alto nivel de conflicto parece asociarse con un deterioro de la adherencia al tratamiento y del control de la diabetes.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es estudiar la fiabilidad y validez de la versión para padres de la Escala de Conflicto Familiar en la Diabetes, dirigida a evaluar el nivel de conflicto relacionado con el cuidado de la diabetes.

Materiales y Método

Participaron 125 padres (77 madres y 48 padres) de niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Los participantes completaron las siguientes medidas de evaluación: una encuesta sobre datos demográficos y clínicos, una escala sobre el cuidado de la diabetes, el Cuestionario de Reacciones Afektivas a los Autocontroles, el Cuestionario de Estrategias de Afrontamiento en el Cuidado de la Diabetes y la Escala de Conflicto Familiar en la Diabetes.

Resultados

La Escala de Conflicto Familiar en la Diabetes mostró índices de consistencia interna adecuados (madres, $\alpha = .92$; padres, $\alpha = .91$). Los niveles de conflicto familiar se asociaron a una mayor frecuencia de reacciones negativas a los resultados de los autocontroles (madres, $r = .43$; padres, $r = .63$, $p < .001$), a una mayor frecuencia de expresión de emociones negativas como estrategia de afrontamiento (madres, $r = .31$; padres, $r = .32$, $p < .05$), a niveles más bajos de adherencia (madres, $r = -.65$; padres, $r = -.73$, $p < .001$).

Conclusiones

Estos resultados preliminares proporcionan apoyo a la validez de la Escala de Conflicto Familiar en la Diabetes. La disponibilidad de esta escala permite identificar posibles áreas problemáticas en la rela-

ción padres-hijos que pueden deteriorar el manejo efectivo de la diabetes.

P2/d3-124 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES: PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS PRELIMINARES DEL CUESTIONARIO KINDL-R PARA PADRES.

M. Beléndez Vázquez⁽¹⁾, M.C. Marín⁽²⁾.

⁽¹⁾ Dto. de Comunicación y Psicología Social, Universidad de Alicante, San Vicente del Raspeig, Alicante. ⁽²⁾ Fundación para la Diabetes.

Introducción

El cuestionario KINDL-R evalúa la calidad de vida tanto en niños/as y adolescentes sanos o como con algún problema de salud, desde la perspectiva de los propios niños/as y de los padres. Existen diferentes versiones para padres en función de la edad de los hijos/as, el Kiddy-KINDL-R (4-7 años) y el KINDL-R (8-16 años). El KINDL-R se compone de 24 ítems referidos a 6 dimensiones: bienestar físico, bienestar emocional, autoestima, familia, amigos y colegio. Además dispone de un módulo de 6 ítems específico sobre diabetes.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es estudiar la fiabilidad y validez de la versión española del Cuestionario KINDL-R en padres y madres de niños y adolescentes con diabetes.

Materiales y Método

Participaron 125 padres (77 madres y 48 padres) de niños y adolescentes (8-16 años) con diabetes tipo 1. Los participantes completaron las siguientes medidas de evaluación: una encuesta sobre datos demográficos y clínicos, la versión española del Cuestionario KINDL-R, una escala sobre el cuidado de la diabetes, el Índice de Bienestar de la OMS y el Cuestionario de Estrategias de Afrontamiento en el Cuidado de la Diabetes.

Resultados

El Cuestionario KINDL-R mostró índices de consistencia interna adecuados tanto en las dimensiones genéricas como en la específica sobre diabetes. Una visión paterna de la calidad de vida de sus hijos (dimensión genérica total) más positiva se asoció a una menor frecuencia de expresión de emociones negativas como estrategia de afrontamiento (madres, $r = -.38$, $p < .01$; padres, $r = -.30$, $p < .05$), a niveles más altos de bienestar psicológico (madres, $r = .42$; padres, $r = .58$, $p < .001$) y a niveles más altos de adherencia (madres, $r = .37$; padres, $r = .52$, $p < .001$). Se encontró un patrón de asociación similar entre las puntuaciones de la dimensión específica sobre diabetes del KINDL-R y el resto de variables.

Conclusiones

Estos resultados preliminares proporcionan apoyo a la validez de la versión española del Cuestionario KINDL-R para padres de niños y adolescentes con diabetes.

P2/d3-125

VALORACIÓN DE LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS Y LA FUNCIÓN RESIDUAL DE CÉLULAS BETA DURANTE EL PRIMER AÑO DE DEBUT DE DIABETES TIPO I.

C. Freijó Martín, J.I. Guerra Díez, R. Cuesta González.

Endocrinología Infantil, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

El diagnóstico de diabetes tipo I requiere la presencia del anticuerpo decarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y/o tirosina fosfatasa (IA2), mecanismo inmunológico que produce la destrucción de las células beta pancreáticas, manteniendo en ocasiones una función residual temporal medida mediante el péptido C.

Objetivos:

Analizar la edad, sexo, HbA1c al debut, presencia de cetoacidosis, Ac GAD, Ac IA2 y duración del péptido en niños con diabetes tipo I.

Métodos:

Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de diabetes tipo I, se determinó al debut la HbA1c, presencia ó no de cetoacidosis, Ac Gad (inmunoensayo Gad 65 ABs medido en IU/L) Ac IA2 (inmunoensayo medido en IU/L), péptido C (inmunoensayo quimioluminiscente medido en ng/ml) al debut (PepC-1), al mes (PepC-2) y a los 6 meses (PepC-3). El análisis estadístico se realiza por SPSS v.11.

Resultados:

Se analizaron 32 pacientes (50 % niños), 44% menores de 5 años (14). Debutaron en cetoacidosis 37,5% (12), siendo el 58% menores de 5 años (7). La diferencia de la media de HbA1c expresada en la Tabla y clasificada por edad, demuestra significación estadística al debut, pero no al mes ni a los 6 meses, por el contrario el péptido C es estadísticamente significativo al mes y a los 6 meses, a pesar del control de HbA1c similar.

Edad		HbA1c al debut	PepC-1	HbA1c2	PepC-2	HbA1c3	PepC-3
≥5 años	Media	12,3	0,9	8,2	1,8	7,1	1,1
	N	18,0	17,0	18,0	18,0	17,0	17,0
	Desv. tip.	2,1	0,8	0,8	0,9	0,7	0,8
< 5 años	Media	10,4	0,5	8,0	0,8	7,6	0,3
	N	14,0	13,0	14,0	13,0	11,0	10,0
	Desv. tip.	1,2	0,3	0,9	0,5	0,8	0,2

El 89%(16) de los mayores de 5 años presentan AntiGAD positivos vs 64% (9) en menores de 5 años,

los anti IA2 78%(14) positivos en mayores de 5 años vs 64% (9) en menores de 5 años. El valor medio de AntiGAD: 103,44 vs 82.71 UI/L; Anti IA2: 213,22 vs 184,64 UI/L (diferencias no significativas). No se encontró correlación significativa entre el título de anticuerpos, la edad, la HbA1c y la duración de la función residual.

Conclusiones:

1. La edad de debut condiciona la evolución posterior de la diabetes. 2. La escasa duración del péptido-C en niños < de 5 años. 3. En nuestro estudio los niveles de anticuerpos en niños pequeños son más bajos. 4. No se encontró relación entre el valor de los anticuerpos y la duración del péptido.

P2/d3-126

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL SECUNDARIA A NEUROHIPOFISITIS.

C. Surribas Murillo⁽¹⁾, P. Méndez Pérez⁽²⁾, F. Hamed Amhed⁽³⁾, I. Pintor Trevejo⁽²⁾, M. Núñez Estévez⁽²⁾, F.J. Arroyo Díez⁽²⁾.

Servicio de Pediatría. ⁽¹⁾ Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. ⁽²⁾ Hospital Materno Infantil, Badajoz. ⁽³⁾ Hospital de Mérida, Cáceres.

Antecedentes:

La diabetes insípida central (DIC) es debida a la destrucción de neuronas magnocelulares de los núcleos supraópticos y paraventriculares. La forma idiopática es la más frecuente; actualmente se sabe que es secundaria a infundíbulo-neurohipofisitis en la mitad de los casos. Le sigue en frecuencia la forma tumoral, germinomas principalmente.

Caso clínico:

Niña de 3 años que presenta poliuria y polidipsia de 2 meses de evolución, sin otra sintomatología. Controles de glucemia capilar en su centro de salud normales. Antecedentes familiares: sin interés. Antecedentes personales: embarazo normal; parto por cesárea por no progresión, a término; PRN: 2.500 g; bronquitis recurrente y dermatitis atópica, episodios leves. Exploración física: peso en p25 y talla en p50, no signos de deshidratación ni de alarma neurológica. Pruebas complementarias: osmolalidad plasmática (O_p): 298 mOsm/kg (N: 280-295); osmolalidad urinaria (O_u): 78 mOsm/kg (N: 200-800); volumen de 24 horas: 4.850 ml (15,5 ml/kg/h); Na 140 mEq/l; K 3,9 mEq/l. Test de privación hídrica: O_p >300 mOsm/kg y Na 149 mEq/l a las 4 horas persistiendo O_u baja. Test de desmopresina: elevación de O_u (494 mOsm/kg) a la hora. ADH: <2,78 pg/ml (N: 1-14). RMN craneal: Quiste pineal pequeño, ausencia de hiperseñal de neurohipofisitis en T1, tallo hipofisario engrosado, realce tras contraste. Marcadores tumorales, serologías, autoinmunidad, mapa óseo, gammagrafía ósea y estudio oftalmológico:

normales. No otros déficits hormonales. Consulta a Neurocirugía: no indicada aún biopsia hipofisaria. Se diagnostica DIC por probable infundíbulo-neurohipofisitis linfocitaria, sin poder descartar histiocitosis de células de Langerhans. Tratamiento: desmopresina nasal: 10 mcg/12h. Normalización de osmolaridad urinaria posterior. Marcadores tumorales seriados: negativos. Controles trimestrales de RMN craneal: disminución del engrosamiento del tallo hipofisario, resto similar.

Conclusiones:

Se recomienda seguimiento periódico estrecho de los pacientes con DIC aparentemente idiopática, puesto que se ha descrito la aparición de alteraciones neoplásicas hasta más de 10 años después del diagnóstico. En la DIC idiopática es posible la regresión a la normalidad del tallo hipofisario, aunque persistiría ausencia de hiperseñal en neurohipofisis y es preciso continuar el tratamiento.

P2/d3-127

ESTUDIO COMPARATIVO DE FRECUENTACIÓN DE LAS URGENCIAS PEDIÁTRICAS POR PARTE DE NIÑOS AFECTOS DE DM TIPO 1A.

I. Díez López, A. Rodríguez Estévez, A. Sarasua Miranda, I. Lorente Blazquez, A. Bosque Zabala. Endocrinología infantil, Servicio de Pediatría, y Servicio de Urgencias de Pediatría, Hospital de Txagorrtxu, Vitoria, Álava.

Objetivo:

Valorar la frecuentación y las causas de consulta al Servicio de Urgencias de los niños DM tipo 1 y comparación con no afectados.

Material y Métodos:

Casos y controles de tipo retrospectivo de 12 meses de duración. : Casos: Niños DM tipo 1, >12 meses de evolución desde su debut hasta 01/09/08. Controles: Niños sin número de historia clínica que acudieron al Servicio de Urgencias del 24 al 31/08/08 (evitar sesgo de incidencia de H1N1 seguimiento 01/09/08 a 31/08/09).

Resultados:

50 niños con DM tipo 1a (22♂), edad media de 8,5 años [1-16] Menores de 8a: 22/50 (45%) edad media 5,2 [1-8], al debut CAD 19/22 85% con tiempo medio de evolución de 2,4 años [1-4,5]. Mayores de 8a: 28/50 (55%) edad media 12,6 [8-16], al debut CAD 21/28 75% con tiempo medio de evolución de 5,2 años [1,5-12,2].

Tasa de frecuentación urgencias DM<8a 1,3 consultas/año/niño DM>8a 0,2 consultas/año/niño. CASOS grupo total 3,8 consultas/año/niño 28% ΔCASOS/CONTROL p:0.002 IC 95% [2,8-3,5]; CASOS<8a 5,1 consultas/año/niño (112 visitas) ΔCASOS/CON-

TROL p:0.0001 IC 95% [3,5-6,2]; CASOS>8a 2,7 consultas/año/niño (78 visitas) p:0.001 IC 95% [0,1-3].GRDs DM<8 (Patolg.Respi 30% Patolg.Diges 22% Infec 6% SNC 5% Trauma 25% Intox 0% Cirug 4% DescompDM 8%) CASOS<8 (Patolg.Respi 42% Patolg.Diges 26% Infec 8% SNC 5% Trauma 10% Intox 5% Cirug 4%) ΔCASOS/CONTROL p:0.005. GRDs DM>8 (Patolg.Respi 20% Patolg.Diges 20% Infec 0% SNC 0% Trauma 40% Intox 0% Cirug 0% DescompDM 20%) CASOS>8 (Patolg.Respi 28% Patolg.Diges 14% Infec 7% SNC 5% Trauma 22% Intox 15% Cirug 9%) ΔCASOS/CONTROL p:0.002. Ingresos Hospitalarios CASOS (DM) total: 2 (5%) ΔCONTROLES total ingresos:6 (3,5%) ΔCASOS/CONTROL p:0.26 Por grupos==> DM<8: 2 (5%) (1 descom 1 Cirug) CASOS<8: 4 (4%) (1 Neu, 1 Cirug, 1 GEA, 1 Trauma) ΔCASOS/CONTROL p:0.10. Ingresos Hospitalarios DM>8: 0 (0%) CASOS>8: 2 (2%) (2 Cirug) ΔCASOS/CONTROL p:0.000.

Conclusiones:

Los niños afectados de DM1 consultan menos a Urgencias respecto a la población general, destacando por accidentes en menores y escasas descompensaciones. La educación diabetológica, la accesibilidad del Equipo y la importancia del ejercicio y estilo de vida saludable parece haber influenciado. La tasa de ingresos es semejante en ambos grupos.

P2/d3-128

DIABETES TIPO MODY 3 DE DIAGNÓSTICO PRECOZ.

M.E. Rubio Jiménez, M.J. Alija Merillas, E. Cid París, G. Blázquez Arrabal, A. Olloqui Escalona, J.M. Jiménez Bustos.

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Guadalajara.

Introducción:

La diabetes MODY cursa con hiperglucemia no cetótica. Tras la diabetes tipo I, es el tipo de diabetes más frecuente en la infancia.

Caso clínico:

Niña magrebí de 6 años, remitida por hiperglucemias en ayunas (112 y 130 mg/dL) sin enfermedad intercurrente asociada. Asintomática. AF: madre 31 años, con diagnóstico de intolerancia a la glucosa a los 18 años, en tratamiento con antidiabéticos orales (ADO), y a partir de los 21 años en tratamiento insulínico. G2A0V2, con difícil control glucémico durante las gestaciones. Tío materno diagnosticado de Diabetes tipo II a los 40 años, en tratamiento con ADO, fallecido a los 45 años de muerte súbita. Abuelo materno con Diabetes tipo II en tratamiento con ADO. AP de la paciente: Parto vaginal a las 36+4 semanas con PRN: 3.450 gr (p>99). No hipoglucemias en periodo neonatal. EF: P 23,5 Kg (p50)T:112

cm (p10). Sin hallazgos significativos. Exploraciones complementarias: perfil lipídico, función hepática y función tiroidea dentro de la normalidad, HbA1C de 6,4%, anticuerpos antiinsulina antiGAD negativos. Test de sobrecarga oral de glucosa (SOG):

	basal	30 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos
glucemia	252	564	517	465	467
insulina	< 5	27,9	21,5	11,5	9,7

Se inicia tratamiento con pauta basal bolus. Análisis genético molecular a la paciente y a su madre: MODY 3 (mutación Q474fsX7 en heterocigosis en el gen HNF 1 alfa –exón 7).

Se sustituye tratamiento insulínico por ADO (Glibenclamida) que se mantiene a dosis mínimas (2,5 mg/24h) (HbA1C de 6,2%, sin presencia de microalbuminuria).

Conclusiones:

Los pacientes con Diabetes tipo MODY 3 presentan habitualmente una glucemia normal hasta la pubertad, siendo el caso que presentamos excepcional por el inicio precoz. Así mismo, destacamos la importancia de que, gracias al estudio realizado, se ha podido concretar el tipo de diabetes que presentaba la madre de la paciente, siendo también un MODY tipo 3.

P2/d3-129

SÍNDROME DE MAURIAC; A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

M.A. Fuentes Castelló, S. de Murcia Lemauiel, F. Vargas Torcal.

Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Elche.

Presentamos un caso clínico de síndrome de Mauriac, una entidad extremadamente infrecuente hoy día y cuya fisiopatología es aún parcialmente desconocida pese a haberse descrito por vez primera en 1930. En los últimos años cerca de 30 casos han sido descritos en la bibliografía anglosajona y algunos arrojan luz sobre sus mecanismos patogénicos.

Escolar mujer de 13 años, con DM tipo 1 desde los 2 años de edad, con control metabólico inusualmente deficiente desde su debut (múltiples ingresos por cetoacidosis y HbA1c casi siempre en torno al 12 %) en relación con un fondo de problemática y desestructuración familiar. Ahora presenta aplanamiento estatural, pasando de un percentil 25 a un percentil < 3, en – 4 SDS (con talla diana en percentil 70), con EO de 11 años y nulo desarrollo puberal, con un peso conservado en percentil 3-10 (*screening* de celiaquía negativo). PRL, función tiroidea y ACTH-Cortisol normales, gonadotropinas prepuberales e IGF1 de 75 (< 2 SDS para su EC y su EO) pese a IMC de 20 (per-

centil 50), con pico de GH tras clonidina e insulina de 27 y 20 respectivamente (patrón de resistencia a la GH inespecífico). RNM hipotálamo-hipofisaria normal. Achacando todo a su mala situación metabólica crónica, ya con 14,5 años se ingresa para intentar revertirla (15 días y luego 2,5 meses en régimen de hospital de día) consiguiendo HbA1c de 8,3 % y un crecimiento de 3 cm en 3 meses, con claro botón mamario bilateral. Tras el alta la HbA1c vuelve a 11-12% e inicia síntomas de polineuropatía periférica y de gastroparesia diabética (vaciamiento gástrico isotópico patológico), con nuevo stop del desarrollo e inicio de microalbuminuria. Con 15,5 años (y 12,5 óseos) se le pone infusor portátil de insulina, logrando HbA1c de 8,8% e IGF1 de 182. Se asocian estrógenos en parches nocturnos a dosis bajas. La mejoría con todo es parcial y fugaz y deja de venir a algunas citas. “Reaparece” con cetoacidosis con 18 años, 148 de talla, sin haber completado pubertad y asocia aspecto edematoso peculiar, facies cushingoide, hepatomegalia llamativa con signos ecográficos de esteatosis, así como hipertransaminasemia leve-moderada, con hiperamilasemia de 700 (y lipasa de 1.500) aunque sin clínica de pancreatitis. No hay retinopatía. El diagnóstico final es síndrome de Mauriac, sin que consientan la biopsia que demuestre la glucogenosis hepática característica.

P2/d3-130

COMA HIPEROSMOLAR HIPERNATRÉMICO COMO DEBUT DIABÉTICO EN UN LACTANTE.

M. López Capapé, M. Ghiggi, M. de la Flor, S. Carrasco, R. Herrero, J. Jiménez.

Endocrinología, Diabetes Pediátrica y Cuidados Intensivos, Servicio de Pediatría, Hospital La Moraleja, Madrid.

Introducción:

El coma hiperosmolar es una entidad poco frecuente y con alta mortalidad, mas propia del adulto y de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM-2). La DM tipo 1 suele presentarse como cetoacidosis (CAD). Presentamos un caso grave de estado hiperosmolar hipernatrémico (EHH) hipocetósico como debut diabético en un lactante.

Caso clínico:

Niña de 11 meses de edad, traída a Urgencias por alteración del nivel de conciencia con hipoactividad, en el contexto de cuadro, vómitos de 2 días, con febrícula sin diarrea. No antecedentes de interés salvo tratamiento médico con Azitromicina y Estilsona oral por infección respiratoria en la última semana, además de solución de rehidratación oral. Exploración física: MEG, estuporosa, Glasgow 10, mal color y perfusión periférica, deshidratación severa con respiración de Kussmaul. Exploración general sin hallazgos. P. complementarias: destacamos

hiperglucemia de 1.848 mg/dl, con glucosuria sin cetonuria, acidosis metabólica con deshidratación severa, pH 6.9, Bicarbonato 12mmol/L, EB -20.6. Creatinina 3mg/dl, Urea 263mg/dl. Hipernatremia con Na 152mEq/l (max 190) e hiperosmolaridad (osm 406). Rabdomiolisis severa con CPK 28.924 U/l (máx. 90.800), LDH 4.791, GOT 74 (max 2.848), GPT 24 (max 1.380). HbA1c 9.3%. Ac anti-insulina, antiGAD, IA2 positivos. Evolución: ingresa en UCI, requiere expansión de volumen, y corrección del déficit de I5% en 72h, perfusión de insulina. A las 48h crisis convulsiva y shock con necesidad de inotropicos y asistencia respiratoria. Descenso gradual de glucemia y corrección de acidosis con evolución favorable de la rabdomiolisis y clínica neurológica. Tras 20 días de estancia en UCI pasa a planta y se ajusta pauta de insulino terapia con múltiples dosis. Actualmente (9 meses después) asintomática, con buen desarrollo psicomotor sin secuelas y buen control metabólico con HbA1C 6.8%.

Conclusión:

El EHH puede solaparse con características de CAD y ser una forma grave de debut de DM-1 en la edad pediátrica.

P2/d3-131

DIABETES NEONATAL PERMANENTE: DIAGNÓSTICO GENÉTICO, ESTUDIO FAMILIAR Y SUS IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS.

J.M. Gómez Vida ⁽¹⁾, R. Pérez Láñez ⁽¹⁾, L. Olivares Sánchez ⁽¹⁾, P. Cid Galache ⁽¹⁾, S. Broncano Lupiáñez ⁽¹⁾, L. Castaño González ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Hospital de Motril, Granada. ⁽²⁾ Laboratorio de Genética Molecular, Hospital de Cruces, Bilbao.

Introducción:

La diabetes neonatal (DN) es una entidad rara. Hasta hace una década sólo se definían sus características clínicas. Y se clasificaban en dos grupos: Permanente (DNP) y DN Transitoria (DNT). Actualmente se han identificado diferentes causas genéticas, con distintos pronósticos y nuevos tratamientos: para alteraciones de los canales de K sensibles a ATP (K_{ATP}) se proponen sulfonilureas frente a insulina.

Material y Método:

Presentamos una familia afecta de DN monogénica por afectación de los canales KATP. Tras la detección de un primer caso, un varón (2.790 g y 49 cm), con hiperglucemia al primer día de vida, en el contexto del despistaje de posible hipoglucemia por hijo de madre diabética insulín-dependiente. La madre resulta ser diabética desde 2º mes de vida, con Ac antiGAD y anti IA2 negativos. Su segunda

hija (3.150 g, 47 cm) es también DN desde el primer día de vida. Una hermana de la madre es diabética insulín-dependiente desde los 13 años y tiene, a su vez, dos hijos varones: primero sano y segundo DN con hiperglucemia en las primeras 24 horas de vida. Demás antecedentes familiares: abuela de las madres, rama materna, diabetes tipo 2.

Estudio genético

(Genética Molecular, Hospital de Cruces): la abuela materna, las dos hermanas y los tres hijos afectados presentan mutación del exón 4 (val252ala), gen KCNJ11 (codificadora de subunidad Kir6.2 de canales K_{ATP}). Esta mutación no ha sido descrita antes. Y no se encontró en la bisabuela afecta de diabetes tipo 2, ni en el único hermano sano de las madres, ni en el primer hijo sano de la tía (único no afectado de la 3º generación de nuestra serie).

Conclusiones:

En nuestra serie la existencia de la mutación segrega los sanos de los diabéticos (la abuela portadora de la mutación se ha negado, al momento actual, a hacerse SOG). Y ha permitido catalogar como DN monogénica a las madres catalogadas como diabéticas tipo 1. (Estamos en fase de cambio del tratamiento a sulfonilureas con resultados prometedores).

P2/d3-132

DIABETES NEONATAL TRANSITORIA. ACTITUD DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA.

J.M. Gómez Vida, R. Pérez Láñez, J. Casas Gómez, L. Olivares Sánchez, P. Cid Galache, A. Rodríguez Leal.

Servicio de Pediatría, Hospital de Motril, Granada.

Introducción:

La diabetes neonatal (DN) es una forma rara de diabetes (incidencia: 1 cada 300.000 – 400.000 RN vivos) que aparece antes del 3º mes de vida. Clínicamente diferenciamos dos formas: DN Permanente (DNP) y DN Transitoria (DNT). Y hay correlación entre éstas y la alteración genética que las condiciona: las debidas a anomalías en 6q24 suelen ser DNT, muy precoces (primeros días de vida) y fenotipo de muy bajo peso al nacer (CIR). Mientras que las debidas a alteraciones de las subunidades Kir 6.2 y SUR1 de los canales de K ATP dependientes (mutaciones en genes ABCC8 y KCNJ11, respectivamente) suelen ser DNP, de presentación más tardía (al mes de vida) y con peso normal al nacer.

Caso clínico:

RN femenino de 38+6 semanas, peso 1.770 g ($P < 3$), talla 45 cm ($P > 10$), sin antecedentes obstructivos ni familiares de interés. **Exploración:** CIR

severo, asimétrico, panículo adiposo escaso y macroglosia. **Evolución:** Desde el nacimiento cifras de glucemias altas. Perfusión de insulina IV desde 5º día de vida. A los 22 días se inicia insulino-terapia subcutánea con NPH cada 12 horas, marcando objetivos terapéuticos en: glucemias postprandiales <180, sin grandes altibajos glucémicos y con ganancia ponderal adecuada. Alta hospitalaria con 33 días (peso: 2.790 gramos, dosis de insulina: 0,7 UI/kg/día). Durante el seguimiento se consigue la reducción paulatina del aporte de insulina, retirán-dosela finalmente con 3,5 meses de vida. **Pruebas complementarias:** insulina basal 0,5 microUI/ml (para glucemia: 186 mg/dl), péptido C 0,3 ng/ml, Anticuerpos anti-GAD y anti-IA2 negativos. **Estudio**

genético (Laboratorio de Genética Molecular del Hospital de Cruces): isodisomía paterna de la región 6q24, de aparición *de novo*.

Conclusiones:

El estudio genético de DN orienta evolución y pronóstico. Consejo genético: al ser nuestro caso una alteración *de novo* hay riesgo muy bajo de aparición en nuevos embarazos. El manejo insulínico de estos niños se han propuesto el uso de multidosis con análogos ultrarápidos (6-7 inyecciones día de insulina lis-pro, antes de cada toma) y el empleo de bombas de infusión continua. Nosotros encontramos una buena evolución clínica con dos dosis al día de insulina NPH.

Autores

Sesión*/Día-Nº

A	
Abril Rodríguez, J.D.	P2/d2-009, P2/d2-017, P2/d2-031, P2/d2-054, P2/d3-083, P2/d3-096
Acosta Gordillo, L.	P2/d3-086
Adrados Razola, I.	P2/d2-019
Afonso Coderch, M.	P2/d2-043
Aguayo Calcena, A.	O3/d3-023, P2/d2-034, P2/d3-072, P2/d3-091, P2/d3-098
Aguilar Quintero, M.	P2/d3-076
Aguilar, F.	P2/d3-089
Ailagas de las Heras, J.J.	P2/d2-011
Ajram Maskout, J.	P2/d3-073, P2/d3-094
Albiach Mesado, V.	P1/d2-005, P2/d2-033
Albisu Aparicio, M.	E4/d3-1, O2/d2-011, P2/d2-062, P2/d3-075
Alcalde de Alvaré, A.	P2/d2-067
Alcón Sáez, J.J.	P2/d2-065, P2/d3-089
Aldea Romero, A.	P2/d2-018
Alegre Viñas, M.	P2/d3-105, P2/d3-119
Aleixandre Blanquer, F.	P2/d2-027, P2/d2-028
Alfaro González, M.	P2/d2-011
Alija Merillas, M.J.	P2/d2-018, P2/d2-019, P2/d3-128
Alonso Blanco, M.	O2/d2-014, O4/d3-032, P1/d2-007, P2/d3-105, P2/d3-108, P2/d3-109, P2/d3-119
Álvarez Aparicio, E.	P2/d3-093
Álvarez, J.	P2/d3-089
Ambrugger, P.	O2/d2-009, O2/d2-010, O2/d2-011, P2/d2-023
Andaluz López, P.	O1/d2-001, O1/d2-002
Andueza Sola, J.	P2/d3-100
Angulo, J.J.	P2/d3-116
Aniel-Quiroga, A.	O3/d3-023, P2/d3-091, P2/d3-098
Ansó Olivan, S.	P2/d2-034
Aquilar Quintero, M.	P2/d3-078
Aragonés Gallego, A.	P2/d3-114, P2/d3-115
Arcusa, A.	P2/d2-041
Argente Oliver, J.	O1/d2-004, O1/d2-007, O1/d2-008, O2/d2-012, O2/d2-016, O3/d3-017, O3/d3-018, O3/d3-019, O4/d3-029, O4/d3-030, P2/d2-052, P2/d3-095, P2/d3-099
Arguinzóniz Valenzuela, S.L.	O1/d2-004, P2/d2-052, P2/d3-099
Arias Castro, S.	P2/d2-029
Ariceta, G.	P1/d2-002
Armenteras Coronas, A.	P2/d3-073, P2/d3-094
Arranz Amo, J.	P2/d3-090
Arriola Pereda, G.	P2/d2-019
Arroyo Díez, F.J.	P2/d2-013, P2/d2-029, P2/d3-126
Audí Parera, L.	O1/d2-001, O1/d2-002, O2/d2-011, O4/d3-026
Autonell, F.	P2/d2-023
Azcoitia Elías, I.	O1/d2-008
Azcona San Julián, C.	O3/d3-022, P2/d3-100
Aznarez Sanado, N.	P2/d3-100
B	
Baguer Mor, L.	O1/d2-006
Bahillo Curieses, M.P.	P2/d2-011
Balboa, E.	O4/d3-031, P2/d3-074
Ballester Herrera, M.J.	P2/d2-063, P2/d3-116, P2/d2-021
Balsa Barro, J.A.	P2/d3-119
Baquedano Caballero, E.	O1/d2-008
Barreda Bonis, A.C.	M2/d3-3, P1/d2-003, P2/d2-025, P2/d2-045, P2/d2-049, P2/d2-055, P2/d2-058, P2/d3-084
Barreiro, J.	O4/d3-031, P1/d2-002, P2/d3-074
Barrio Castellanos, R.	O2/d2-014, P1/d2-007, P2/d2-014, P2/d3-105, P2/d3-108, P2/d3-109, P2/d3-119
Barrionuevo Porras, J.L.	P2/d2-009, P2/d2-017, P2/d2-031, P2/d2-038, P2/d3-083
Barrios Sabador, V.	O2/d2-012, O3/d3-019, P2/d3-095, P2/d3-099
Barros García, P.	P2/d2-013
Barros, F.	O4/d3-031, P2/d3-074
Barroso, E.	P2/d2-061, P2/d3-077
Beléndez Vázquez, M.	P2/d3-123, P2/d3-124
Bello Fernández, A.	P2/d2-010
Benavente García, J.J.	P2/d3-096
Benito, S.	P2/d3-077
Bernabeu, I.	P1/d2-002
Bernal Cerrato, S.	O4/d3-025
Berrade Zubiri, S.	P1/d2-006
Bertholt, M.L.	P2/d2-071, P2/d3-104
Blanco Barrio, A.	P2/d2-046
Blanquer Fagoaga, L.	P2/d2-065, P2/d3-089
Blarduni Cardón, E.	O3/d3-023, P2/d2-068, P2/d3-091, P2/d3-098
Blázquez Arrabal, G.	P2/d3-128
Bonillo Perales, A.	P1/d2-008, P2/d2-047, P2/d2-056, P2/d3-103

*C=Conferencia, M=Mesa redonda, E=Reunión con el experto, O=Oral, P=Póster

Bony-Trifunovic, H.	O2/d2-009	Cavarcere, P.	O2/d2-011
Borrás Pérez, M.V.	O2/d2-010, P2/d2-068	Cedeño Montaña, J.	P2/d3-093, P2/d3-111, P2/d3-118
Bosque Zabala, A.	P2/d3-127	Chamorro Martín, J.L.	P2/d2-044
Brió Sanagustín, S.	P2/d2-070	Chavarrias, C.	O4/d3-032
Briones Pascual, R.	O1/d2-004, P2/d2-009, P2/d2-017, P2/d2-031, P2/d2-038, P2/d3-083	Chowen, J.A.	O1/d2-008, O2/d2-016, O3/d3-017, O3/d3-018
Broncano Lupiáñez, S.	P2/d3-131	Chueca Guinduláin, M.	O3/d3-022, P1/d2-006, P2/d2-068
Bueno Lozano, G.	O2/d2-013, O4/d3-025, P2/d3-121	Cid Galache, P.	P2/d3-106, P2/d3-131, P2/d3-132
Burgos Ramos, E.	O2/d2-012, P2/d3-095	Cid París, E.	P2/d2-018, P2/d2-019, P2/d3-128
Busturia, M.A.	O3/d3-023, P2/d3-091, P2/d3-098	Cilla Lizarraga, A.L.	P2/d2-046
C		Clavero Rubio, C.	P2/d3-092
Cabanas, P.	O4/d3-031, P1/d2-002, P2/d3-074	Clemente León, M.	E4/d3-1, O2/d2-011, O4/d3-026, P2/d2-050, P2/d2-062, P2/d3-075, P2/d3-090
Cabrera, J.E.	P2/d3-103	Colino Alcohol, E.	P1/d2-007, P2/d2-061, P2/d3-108
Cabrinety Pérez, N.	P2/d3-073, P2/d3-094	Colón, M.C.	P2/d3-101
Caimari Jaume, M.	P2/d2-064, P2/d3-092	Comesías González, M.J.	P2/d2-020
Caixàs Pedragós, A.	O3/d3-024, P2/d3-097	Comi, C.	P2/d2-014
Calmarza Font, I.M.	O1/d2-008	Concha López, A.	P2/d2-038
Calvo, B.	M2/d3-2	Congost Marín, S.	O1/d2-006, P2/d2-042
Camacho Magriñan, B.	P2/d3-086	Corripio Collado, R.	O3/d3-024, O4/d3-029, O4/d3-030, P2/d3-097
Camats Tarruella, N.	O1/d2-001, O1/d2-002, O4/d3-026	Crock, P.	O2/d2-009
Campos Barros, A.	P1/d2-004	Cruz Guerrero, G.	P2/d3-086
Canelles Ortiz, S.	O2/d2-012	Cruz Rojo, J.	P1/d2-004, P2/d2-024, P2/d2-048
Cañete Estrada, R.	O4/d3-028, O4/d3-029, O4/d3-030, P2/d2-067, P2/d3-076, P2/d3-078	Cuena Boi., R.	P2/d3-114
Carcavilla Urquí, A.	O4/d3-032, P1/d2-001, P2/d2-069, P2/d3-109, P2/d3-114, P2/d3-115	Cuesta González, R.	P2/d3-125
Cardona Hernández, R.	P2/d2-026, P2/d3-107	Cuesta Rubio, M.T.	P2/d2-015
Carles Genovés, C.	P1/d2-005	Cuscó Fernández, M.J.	P2/d3-111, P2/d3-113, P2/d3-118
Carmona Vilchez, R.M.	P2/d2-063	D	
Carracedo, A.	O4/d3-031, P2/d3-074	Daly, A.F.	P2/d2-060
Carrasco, S.	P2/d3-130	de Ariba Muñoz, A.	E3/d3-1, O1/d2-005, O1/d2-006, P2/d2-022, P2/d2-042, P2/d2-057, P2/d2-060
Carrascosa Lezcano, A.	E4/d3-1, O1/d2-001, O1/d2-002, O2/d2-011, O4/d3-026, P2/d2-050, P2/d2-062, P2/d3-075, P2/d3-090	de la Flor, M.	P2/d3-130
Carreras González, E.	P2/d2-070	de la Vega Jiménez, F.	P2/d2-025, P2/d2-055
Carreras González, G.	P2/d2-070	de las Heras, J.	O2/d2-015, O3/d3-023, P2/d3-091, P2/d3-098
Casano Sancho, P.	P2/d2-026	de Mingo Alemany, M.C.	P1/d2-005, P2/d2-033
Casanova, D.	P2/d3-104	de Murcia Lemauiel, S.	P2/d2-054, P2/d3-096, P2/d3-129
Casario Toledo, M.	P2/d2-043	de Zegher, F.	O1/d2-003, O4/d3-027
Casas Gómez, J.	P2/d3-106, P2/d3-132	del Valle Núñez, J.	O1/d2-002
Castañó González, L.	M2/d3-2, O2/d2-015, O3/d3-023, P2/d2-032, P2/d2-035, P2/d3-091, P2/d3-098, P2/d3-106, P2/d3-131	Delicado., A.	P2/d3-077
Castillo, A.	P2/d3-082	Desco, M.	O4/d3-032
Castro Feijóo, L.	M2/d3-1, O4/d3-029, O4/d3-030, O4/d3-031, P1/d2-002, P2/d2-068, P2/d3-074	Díaz Naderi, R.	P2/d3-107
		Díaz, F.	O2/d2-016
		Díaz, M.	O1/d2-003, O4/d3-027
		Díaz-Grande, J.M.	P1/d2-002
		Díez López, I.	P2/d2-036, P2/d2-037,

Diz Chaves , Y.	P2/d2-068, P2/d3-127	García Arroyo, L.	P2/d3-115
Domínguez Cajal, M.	O1/d2-008	García Cáceres, C.	O1/d2-008, O2/d2-016, O3/d3-017, O3/d3-018
Doyle Sánchez, M.	O1/d2-005	García Cuartero, B.	P2/d3-102
Drop, S.	P2/d3-082	García de Cáceres, M.T.	O3/d3-020, O3/d3-021
	O2/d2-009	García Escobar, I.	P1/d2-008, P2/d2-047, P2/d2-056
E		García García, E.	O1/d2-002, P1/d2-008, P2/d2-035
Echeverría Fernández, M.	P2/d3-112	García García, W.	P2/d3-102
Eguireun Rodríguez, A.	P2/d3-120	García Gutiérrez, M.P.	P2/d2-011
Eiris, J.	O4/d3-031, P2/d3-074	García López, C.	P2/d2-038
Elena, M.	P2/d2-048	García Miñaur, S.	P1/d2-002, P2/d2-069
Ellard, S.	P2/d3-115, O1/d2-007	García Pardos, C.	P1/d2-002
Elvira Pardilla, A.I.	P2/d2-046	García Pose, A.	P2/d2-067
Escribano Muñoz, A.	P2/d2-039, P2/d2-040	García Sagredo, J.M.	O4/d3-032, P1/d2-002
Espino Aguilar, R.	O4/d3-029, O4/d3-030, P2/d3-079, P2/d3-086	García Segura, L.M.	O1/d2-008
	M1/d2-1, O4/d3-032, P1/d2-001, P2/d2-055, P2/d2-069	García Villaescusa, L.	P2/d3-082
Ezquieta Zubicaray, B.		Garzón Lorenzo, L.	P1/d2-005, P2/d2-033
F		Garzón Lorenzo, P.	P2/d3-075
Felgueroso Juliana, B.	P2/d2-010	Gea Ros, J.M.	P2/d2-012
Feliu, A.	O4/d3-025	Gener Querol, B.	P2/d2-069
Fernández Cancio, M.	O1/d2-001, O1/d2-002	Ghiggi, M.	P2/d3-130
Fernández Fructuoso, J.R.	P2/d2-054	Gil Campos, M.	O4/d3-025, O4/d3-028
Fernández Lorenzo, J.R.	P2/d3-074	Gil López , C.	P2/d2-030
Fernández Valle, B.	P2/d2-021	Gil, A.	O4/d3-028
Fernández, A.	P1/d2-002	Gil, M.	P1/d2-002
Fernández, C.	O3/d3-023, P2/d3-091, P2/d3-098	Gilsanz, V.	C3/d3-1
Fernández, L.	P2/d2-041	Giralt Muiña, P.	P2/d2-021, P2/d3-116
Fernández, M.	P2/d3-102	Golmayo Gaztelu, L.	P1/d2-007, P2/d3-108, P2/d3-109
Fernández-Toral, J.	O4/d3-031	Gómez Ambrosi, J.	P2/d3-095
Ferrández Longás, A.	E3/d3-1, O1/d2-002, O1/d2-005, O1/d2-006, P2/d2-042, P2/d2-060	Gómez Bueno, S.	P1/d2-008
	P2/d2-054, P2/d3-096	Gómez Cámara, O.	O1/d2-006
Ferrando Mora, M.	P2/d2-016	Gómez Llorente, J.L.	P2/d2-047, P2/d2-056
Ferrer Rodríguez, A.	P2/d2-016	Gómez Vida, J.M.	P2/d3-106, P2/d3-131, P2/d3-132
Flanagan, S.E.	O1/d2-007	González Casado, I.	P2/d2-045, P2/d2-053, P2/d2-058
Flores Pérez, P.	P2/d2-015	González Clemente, J.M.	O3/d3-024, P2/d3-097
Fontecha García-de-Yébenes, M.	P2/d3-080	González de Buitrago	
Fraga Bilbao, F.	P2/d2-043	Amigo, J.	P2/d2-013
Frago Fernández, L.M.	O1/d2-008, O3/d3-017	González de Dios, J.	P2/d2-054, P2/d3-096
Freijó Martin, C.	P2/d3-125	González Díaz, J.P.	P2/d2-043
Frühbeck, G.	P2/d3-095	González Irazábal, Y.	P2/d2-042
Fuente Martín, E.	O2/d2-016, O3/d3-017, O3/d3-018	González Jimeno, A.	P2/d3-114, P2/d3-115
Fuentes Castelló, M.A.	P2/d3-129	González Lestón., D.	P2/d2-044
G		González Oliva, E.	P2/d2-027, P2/d2-028
Galé Anso, I.	O1/d2-005, P2/d2-022, P2/d2-057, P2/d2-060	González Rodríguez, A.	O2/d2-012
Galera Miñarro, A.	P2/d2-040	González Vergaz, A.	P2/d3-102
Gallego Gómez, M.E.	P1/d2-004, P2/d2-024, P2/d2-048	González, T.	O3/d3-023, P2/d3-091, P2/d3-098
Galván Luzuriaga, T.	P2/d3-081, P2/d3-085	González-Carpio Serrano, M.	O3/d3-020, O3/d3-021
Galván Robles, J.R.	P2/d3-081, P2/d3-085, P2/d3-104	Gracia Bouthelier, R.	M2/d3-3, O1/d2-002, P1/d2-003, P1/d2-004, P2/d2-025, P2/d2-045, P2/d2-049, P2/d2-051, P2/d2-053, P2/d2-055, P2/d2-058, P2/d3-077, P2/d3-084
Gamarra Cabrerizo, A.	P2/d2-037		
Garagorri Otero, J.M.	O2/d2-013		

Granado García, M.	O2/d2-016, O3/d3-017, O3/d3-018	Jiménez Huerta, P.	P2/d3-120
Grau Bolado, G.	O3/d3-023, P2/d2-032, P2/d2-066, P2/d3-072, P2/d3-091, P2/d3-098, P2/d3-120	Jiménez Rodríguez, T.	P2/d2-050, P2/d3-090
Grau Montero, S.	P2/d2-041	Jiménez, P.	O3/d3-023, P2/d3-091, P2/d3-098
Grupo CIBERDEM	P2/d3-098	Jiménez, J.	P2/d3-130
Grupo de Trabajo de Bioética SEEP	P2/d2-068	Jover Cerdá, J.	P2/d2-027, P2/d2-028
Grupo EDANE	P2/d3-079	K	
Grupo Español de Diabetes MODY	O2/d2-015	Kaptein, E.	O2/d2-009
Grupo GEDPECAM	P2/d3-116	Kiess, W.	O3/d3-019
Grupo GENOI	O3/d3-022	Koerner, A.	O3/d3-019
Grupo OBEX.O	O3/d3-020, O3/d3-021	Kratzsch, J.	O3/d3-019
Guerra Díez, J.L.	P2/d3-081, P2/d3-085, P2/d3-125	Kuburovic, V.	P2/d2-069
Guerrero Fernández, J.	P2/d2-045, P2/d2-049, P2/d2-058	L	
Guimerá Sanjuan, I.	P2/d2-070	Labarta Aizpun, J.I.	E3/d3-1, O1/d2-002, O1/d2-005, O1/d2-006, O4/d3-029, O4/d3-030, P2/d2-042, P2/d2-057, P2/d2-060
Guitart Feliubadaló, M.	P2/d2-069	Lagunas García, N.	O1/d2-008
Gussinyé Canadell, M.	E4/d3-1, O4/d3-026, P2/d2-050, P2/d2-062, P2/d2-069, P2/d3-075, P2/d3-090	Lamas Ferreiro, A.	O2/d2-014
Gutiérrez Díez, M.P.	P2/d2-015	Lapunzina, P.	P2/d2-051
Gutiérrez Macías, A.	P2/d2-039, P2/d2-040	Lara Orejas, E.	O2/d2-014
H		Larqué, E.	O4/d3-028
Hamed Amhed, F.	P2/d3-126	Larracoechea Zuluaga, A.	P2/d2-066, P2/d3-120
Hawkins Solis, M.M.	P2/d2-067	Lavilla Oiz, A.	P1/d2-006
Heath, K.E.	P1/d2-004, P2/d2-045, P2/d2-061, P2/d3-077	Lázaro Lázaro, P.	P2/d2-010
Heredia Ramírez, C.E.	O4/d3-031, P2/d3-074	Lechuga Campoy, J.L.	O2/d2-010, P2/d3-087, P2/d3-088
Hermoso López, F.	P2/d2-011	Lechuga Sancho, A.	O2/d2-010, O4/d3-025, P2/d3-087, P2/d3-088
Hernández, R.	O3/d3-020, O3/d3-021	Lendinez Molinos, F.	P2/d2-047
Herranz Barber, A.	P2/d3-100	León Carriñena, S.	P1/d2-005, P2/d2-033
Herrera, T.	O3/d3-020, O3/d3-021	Llorente, I.	P2/d3-110
Herrero García, L.	P2/d2-032, P2/d2-066	López Almaraz, R.	P2/d2-043
Herrero, R.	P2/d3-130	López Bermejo, A.	O1/d2-003, O4/d3-027
Hoyos Gurrea, R.	P2/d2-009, P2/d2-017, P2/d2-031, P2/d2-038, P2/d3-083	López Capapé, M.	P1/d2-007, P2/d3-108, P2/d3-109, P2/d3-130
Huidobro Fernández, B.	P2/d3-080, P2/d3-112	López de Lara, D.	P2/d2-030
Hurtado Sendín, P.	P2/d2-029	López Dueñas, A.	P2/d2-018
I		López Granados, L.	P2/d2-070
Ibáñez Toda, L.	O1/d2-003, O4/d3-027	López Medina, J.A.	O2/d2-010
Iglesias Fernández, C.	P2/d3-112	López Roger, R.	P2/d2-059
Iparraguirre Rodríguez, S.	P2/d2-046	López Sigüero, J.P.	O4/d3-032, P2/d2-069
Izquierdo Fos, I.	P2/d2-054	López, A.	P2/d2-064, P2/d3-092
J		López, M.J.	O2/d2-010
Jaime Dalmau Serra	E1/d2-1	López-Canti Morales, L.	P2/d3-086
Jaramillo, A.	O1/d2-003	Lore Ruiz, I.	P2/d3-105
Jaramillo, C.	P2/d3-074	Lorente Blazquez, I.	P2/d3-127
Jarque, P.	P2/d2-064, P2/d3-092	Lorenzo, A.	P2/d3-110
Jiménez Bustos, J.M.	P2/d2-018, P2/d2-019, P2/d3-128	Lou Francés, G.	P2/d3-121, P2/d3-122
		Luengo, L.M.	O3/d3-020, O3/d3-021
		Luna Maldonado, A.	C1/d1-1
		Lurbe, E.	P2/d3-089
		Luzuriaga Tomás, C.	P2/d2-071, P2/d3-081, P2/d3-085, P2/d3-104
		M	
		Macías López, F.J.	P2/d3-101

Manzano Recio, F.	P2/d3-113	Moreno Navarro, J.C.	O2/d2-009, O2/d2-010, O2/d2-011, P2/d2-022, P2/d2-023
Marcos, M.V.	O4/d3-027, P2/d2-041	Morey Villar, M.	P1/d2-002
Marí Gonzalo, A.	P2/d2-037	Mori, M.A.	P2/d3-077, P2/d2-051
Marín del Barrio, S.	O1/d2-003	Moyano, A.	P2/d3-082
Marín Fernández, M.C.	P2/d3-110, P2/d3-123, P2/d3-124	Muño Vidal, M.	P2/d2-010
Márquez de la Plata, M.A.	P2/d2-063	Mújica, J.	O3/d3-023, P2/d3-091, P2/d3-098
Martí Aromir, G.	P2/d2-068	Muñoz Calvo, M.T.	O1/d2-004, P2/d2-052, P2/d2-068, P2/d3-099
Martí del Moral, A.	O3/d3-022	Muñoz de Dios, L.	P2/d3-102
Martín Alonso, M.	P2/d3-093, P2/d3-111, P2/d3-113, P2/d3-118	Muñoz Núñez, L.	P2/d3-101
Martín Delgado, C.M.	P2/d3-114	Muñoz-Pacheco, R.	P1/d2-001
Martín Frías, M.	O2/d2-014, P1/d2-007, P2/d2-014, P2/d3-105, P2/d3-108, P2/d3-109, P2/d3-119	N	
Martín González, J.	P2/d3-072	Navarro Ruiz, A.	P2/d2-014
Martín Hernández, D.	P2/d3-093	Nevado, J.	P2/d2-051
Martínez González, M.A.	O3/d3-022	Nieto, J.	P1/d2-002
Martínez Hernández, A.	O3/d3-022	Nistal Serrano, M.	P2/d2-025
Martínez López, M.C.	P2/d3-080	Nosàs Cuervo, R.	O3/d3-024, P2/d3-097
Martínez Nieto, J.M.	P2/d3-087, P2/d3-088	Novalbos Ruiz, J.P.	P2/d3-087, P2/d3-088
Martínez Sies, T.	P2/d3-122	Nso Roca, A.P.	P2/d3-096
Martínez Sopena, M.J.	O4/d3-025, P2/d2-011	Núñez Estévez, M.	O3/d3-021, P2/d2-013, P2/d2-029, P2/d3-126
Martínez Valverde, A.	O2/d2-012	Núñez Martínez, M.T.	P2/d3-100
Martínez, I.	O4/d3-031, P2/d3-074	Núñez, J.	O3/d3-023, P2/d3-091, P2/d3-098
Martínez, L.	O3/d3-023, P2/d3-091	Núñez, M.	P2/d2-014, O3/d3-020
Martínez, R.	O2/d2-015	O	
Martos Moreno, G.A.	O1/d2-004, O3/d3-019, O4/d3-025, P2/d2-052, P2/d3-099	Ochoa Nieto, C.	O3/d3-022
Martos Tello, J.M.	P2/d2-039, P2/d2-040	Olabarrieta Hoyos, N.	P2/d2-034
Martul Tobío, P.	O3/d3-023, P2/d3-072, P2/d3-091, P2/d3-098	Oliva Perez, P.	P2/d2-047, P2/d2-056, P2/d3-103
Mata Rodríguez, C.	P2/d3-076, P2/d3-078	Oliva, E.	P2/d2-045, P2/d2-058
Mayayo Dehesa, E.	E3/d3-1, O1/d2-005, O1/d2-006, O2/d2-010, P2/d2-022, P2/d2-042, P2/d2-057	Olivares Sánchez, L.	P2/d3-106, P2/d3-131, P2/d3-132
Medeira, A.	P1/d2-002	Oliver Iguacel, A.	P2/d2-025
Medina Cano, E.	P2/d2-063	Olloqui Escalona, A.	P2/d3-128
Melcón Crespo, C.	P2/d2-044	Ontoria Betancort, C.	P2/d2-043
Melero González, A.R.	P2/d2-010	Ortiz Pérez, M.	P2/d3-103
Méndez Pérez, P.	O3/d3-020, O3/d3-021, P2/d2-013, P2/d2-014, P2/d2-029, P2/d3-126	Ortiz Tardío, J.	P2/d3-101
Mesa Guazo, M.P.	P2/d2-062	Oscos Lizarbe, M.	P1/d2-006
Mesas Arostegui, A.	P2/d2-009, P2/d2-017, P2/d2-031, P2/d2-038, P2/d2-052, P2/d3-083	Oyarzábal Irigoyen, M.	O2/d2-009, O3/d3-022, P1/d2-006
Mestre, A.	O2/d2-011	P	
Millán, J.M.	P1/d2-002	Pacheco González, R.M.	P2/d3-111, P2/d3-113, P2/d3-118
Mingorance Delgado, A.	P2/d3-117	Palmero, A.	O3/d3-023, P2/d3-091, P2/d3-098
Miñones Suárez, L.	P2/d2-059	Palomo Atance, B.	P2/d2-021
Moldovan, O.	P1/d2-002	Palomo Atance, E.	P2/d2-063, P2/d3-116
Moleres Villares, A.	O3/d3-022	Peitx, M.	P2/d2-016
Molina Gutiérrez, M.A.	P2/d2-015, P2/d2-049	Perales Martínez, J.I.	O1/d2-006, P2/d2-042
Momblan de Cabo, J.	P2/d2-047, P2/d2-056	Pérez Aytés, A.	O4/d3-032, P2/d2-069
Moreno Aznar, L.	O2/d2-013, P2/d3-121	Pérez de Nanclares, G.	O2/d2-015, P2/d2-035, P2/d2-035, P2/d2-051, P2/d2-057
Moreno Macián, F.	P1/d2-005, P2/d2-033		

Pérez Láñez, R.	P2/d3-106, P2/d3-131, P2/d3-132	Roldán Martín, B.	P2/d3-080, P2/d3-112
Pérez Pérez, A.	P2/d2-070	Romanelli, V.	P2/d2-051
Pérez Rodríguez, O.	P2/d2-030	Romero García, P.	P2/d2-053
Pérez Sánchez, J.	O3/d3-024, P2/d3-097	Romero Gil, R.	P2/d3-122
Pérez Yuste, P.	P2/d2-012	Romo Montejó, A.	P2/d2-042
Peromingo Fresneda, R.	P2/d3-119	Ros Pérez, P.	O2/d2-014, P2/d2-061, P2/d3-105
Pinto, I.	O4/d3-032	Royo Pérez, D.	P2/d3-122
Pintor Trevejo, I.	P2/d3-126	Rubio Cabezas, O.	O1/d2-007, P2/d3-115
Piró Biosca, C.	O1/d2-002	Rubio Jiménez, M.E.	P2/d2-018, P2/d2-019, P2/d3-128
Plasencia, A.	O4/d3-029, O4/d3-030	Rubio Marcos, S.	P2/d2-066
Polak, M.	O2/d2-009, O2/d2-011	Rubio, M.	O3/d3-020, O3/d3-021
Pombo, M.	M2/d3-1, O4/d3-031, P1/d2-002, P2/d3-074	Rueda Esteban, S.	P2/d2-030
Portugal Rodriguez, R.	P2/d2-046	Ruiz del Olmo Izuzquiza, J.I.	P2/d3-122
Pozo, J.	O1/d2-004, P2/d2-052, P2/d3-099	Ruiz Ocaña, P.	P2/d3-090
Prado Carro, A.M.	P2/d2-010	Ruiz Tudela, L.	P1/d2-008, P2/d2-056
Prieto Matos, P.	P2/d3-093, P2/d3-111, P2/d3-113, P2/d3-118	Ruiz, R.	O4/d3-025, P2/d3-082
Prieto Veiga, J.	P2/d3-093, P2/d3-111, P2/d3-113, P2/d3-118	S	
Prim Jaurrieta, P.	P2/d3-100	Sáinz, N.	P2/d3-095
Puga González, B.	P2/d2-022	Salamanca Fresno, L	P1/d2-003, P2/d2-053, P2/d2-055, P2/d3-084
Puig Palau, A.	P2/d2-050	Salas Salguero, F.J.	P2/d3-101
R		Salaverría, V.	P2/d3-110
Ramírez-Tortosa, M.C.	O4/d3-028	Sánchez Carbonell, M.	P2/d3-117
Rebollo, A.	P2/d2-071, P2/d3-104	Sánchez del Pozo, J.	O4/d3-032, P1/d2-004, P2/d2-024, P2/d2-048
Regidor Sáez, J.	P2/d2-061	Sánchez Fernández, M.J.	P2/d2-021
Reig, S.	O4/d3-032	Sánchez Garre, C.	P2/d2-041
Remírez, J.	O1/d2-005	Sánchez Giralt, P.	O3/d3-020, O3/d3-021
Rendo-Urteaga, T.	O3/d3-022	Sánchez González, C.	P2/d3-082
Rey Cordo, L.	P1/d2-002, P2/d2-044	Sánchez Mateos, M.	P2/d2-061
Riaño Galán, I.	O2/d2-009, P2/d2-068	Sánchez, G.	P2/d3-116
Rica Echevarría, I.	O2/d2-015, O3/d3-023, O4/d3-031, P1/d2-002, P2/d2-032, P2/d2-034, P2/d2-066, P2/d3-072, P2/d3-091, P2/d3-098, P2/d3-120	Sancho Gracia, E.	O1/d2-005, P2/d2-022, P2/d2-057, P2/d2-060
Riepe, F.G.	M1/d2-2	Sancho Martínez, A.	P2/d2-067
Rite Gracia, S.	P2/d2-042	Santillana Ferrer, L.	P2/d2-021, P2/d3-116
Rivas Crespo, M.F.	P2/d2-059	Santomé Collazo, J.L.	O4/d3-032, P1/d2-001, P2/d2-069
Roca, I.	O2/d2-011, P2/d2-023	Santos Mata, M.A.	P2/d3-101
Rodrigo Palacios, J.	P2/d2-046	Santos-Díez Vázquez, L.	P2/d2-034
Rodríguez Arnao, M.D.	P2/d3-080, P2/d3-112	Santos-García Cuéllar, M.T.	P2/d2-024, P2/d2-048
Rodríguez Estévez, A.	P2/d2-036, P2/d2-037, P2/d3-127	Sanz de Miguel, P.	O1/d2-006
Rodríguez Hierro, F.	P2/d2-026	Sarasua Miranda, A.	P2/d2-036, P2/d2-037, P2/d3-127
Rodríguez Leal, A.	P2/d3-132	Serra, C.	P2/d2-023
Rodríguez López, R.	O3/d3-020, O3/d3-021	Serrano, M.V.	O3/d3-020, O3/d3-021
Rodríguez Martín, A.	P2/d3-087, P2/d3-088	Soriano Arola, M.	P2/d2-064, P2/d3-092
Rodríguez Rigual, M.	O2/d2-013, P2/d3-121, P2/d3-122	Soriano Guillén, L.	O4/d3-029, O4/d3-030, P1/d2-002
Rodríguez Sánchez, A.	P2/d3-080, P2/d3-112	Sotto Esteban, D.	P2/d2-064, P2/d3-092
Rodríguez, A.	P2/d3-095	Suárez Ortega, L.	P2/d3-107
Rodríguez, B.	P1/d2-002	Surribas Murillo, C.	P2/d2-013, P2/d2-029, P2/d3-126
Rodríguez, M.	P2/d2-041	T	
Rojo Sombrero, H.	P2/d3-102	Tapia Muñoz, J.	P2/d3-117
		Terradas Mercader, P.	P2/d2-068
		Torán Fuentes, N.	O1/d2-002

Torrabias Rodas, M. P2/d2-023
Torres Lacruz, M. P2/d3-107
Torres Torres, M.C. P2/d2-063
Torres, G. O3/d3-020, O3/d3-021
Torró, I. P2/d3-089
Trillo Bris, E. P2/d2-064

U

Ureberuaga Pascual, A. P2/d2-032

V

van den Akker, E. O2/d2-009
Vargas Torcal, F. P2/d3-129
Vázquez, M.A. P1/d2-008, P2/d3-103
Vela de Sojo, A. M2/d3-2, O3/d3-023, O4/d3-025, P2/d2-032, P2/d2-034, P2/d2-066, P2/d3-072, P2/d3-091, P2/d3-098, P2/d3-120
Velasco Manrique, M.V. O2/d2-013, P2/d3-121
Velasco Martínez, P. O2/d2-013, P2/d3-121

Vendrell Ortega, J. O3/d3-024
Ventura, P.S. O2/d2-010, O2/d2-011
Vilalta, R. P1/d2-002
Vilaró Gordillo, E. O1/d2-001, O1/d2-002, O4/d3-026

Villada, I. O4/d3-028
Villagrán Pérez, S.A. P2/d3-087, P2/d3-088
Villalba Castaño, C. P2/d3-114
Villarreal Peña, N. P2/d2-026
Viloria Peñas, M.M. P2/d3-086
Visser, T. O2/d2-009, O2/d2-011

Y

Yebra Yebra, J. P2/d2-067
Yeste Fernández, D. E4/d3-1, P2/d2-050, P2/d2-062, P2/d3-075
Yturriaga, R. E2/d2-1

Z

Zardoya Santos, P. P1/d2-006
Zurita, O. P1/d2-004

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: GENOTONORM MINQUICK 0,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable, GENOTONORM MINQUICK 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable, GENOTONORM MINQUICK 0,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable, GENOTONORM MINQUICK 0,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable, GENOTONORM MINQUICK 1 mg polvo y disolvente para solución inyectable, GENOTONORM MINQUICK 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable, GENOTONORM MINQUICK 1,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable, GENOTONORM MINQUICK 1,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable, GENOTONORM MINQUICK 1,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable, GENOTONORM MINQUICK 2 mg polvo y disolvente para solución inyectable.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Somatropina (DCL) es hormona de crecimiento recombinante humana obtenida por tecnología del ADN recombinante en E. coli. GENOTONORM MINQUICK 0,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 0,2 mg de somatropina. Después de la reconstitución, cada vial contiene 0,2 mg de somatropina en 0,25 ml.GENOTONORM MINQUICK 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable Un vial contiene 0,4 mg de somatropina.Después de la reconstitución, cada vial contiene 0,4 mg de somatropina en 0,25 ml. GENOTONORM MINQUICK 0,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 0,6 mg de somatropina. Después de la reconstitución, cada vial contiene 0,6 mg de somatropina en 0,25 ml. GENOTONORM MINQUICK 0,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 0,8 mg de somatropina. Después de la reconstitución, cada vial contiene 0,8 mg de somatropina en 0,25 ml. GENOTONORM MINQUICK 1 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 1 mg de somatropina. Después de la reconstitución, cada vial contiene 1 mg de somatropina en 0,25 ml. GENOTONORM MINQUICK 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 1,2 mg de somatropina. Después de la reconstitución, cada vial contiene 1,2 mg de somatropina en 0,25 ml. GENOTONORM MINQUICK 1,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 1,4 mg de somatropina. Después de la reconstitución, cada vial contiene 1,4 mg de somatropina en 0,25 ml. GENOTONORM MINQUICK 1,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 1,6 mg de somatropina. Después de la reconstitución, cada vial contiene 1,6 mg de somatropina en 0,25 ml. GENOTONORM MINQUICK 1,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 1,8 mg de somatropina. Después de la reconstitución, cada vial contiene 1,8 mg de somatropina en 0,25 ml. GENOTONORM MINQUICK 2 mg polvo y disolvente para solución inyectable. Un vial contiene 2 mg de somatropina. Después de la reconstitución, cada vial contiene 2 mg de somatropina en 0,25 ml. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. FORMA FARMACÉUTICA Polvo y disolvente para solución inyectable. Vial de doble cámara con un polvo blanco en el compartimento anterior y una solución clara en el posterior.

DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas Niños. Trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento (deficiencia de hormona de crecimiento) y trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica. Trastorno del crecimiento (talla actual <-2,5 SDS y talla parental ajustada <-1 SDS) en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) con un peso y/o longitud en el momento de su nacimiento por debajo de -2 DE, que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento (velocidad de crecimiento < 0 SDS durante el último año) a los 4 años o posteriormente. Síndrome de Prader-Willi (SPW), para mejorar el crecimiento y la composición corporal. El diagnóstico del SPW debe ser confirmado mediante un test genético adecuado. Adultos. GENOTONORM está indicado en terapia sustitutiva en adultos con un déficit marcado de hormona de crecimiento. Inicio en la edad adulta: Pacientes que tienen un déficit grave de hormona de crecimiento asociado a múltiples carencias hormonales como resultado de una patología hipotalámica o hipofisaria conocida, y que tienen al menos otro déficit hormonal hipofisario conocido, no siendo el de prolactina. A estos pacientes se les deberá realizar un test de estimulación dinámica apropiado para diagnosticar o descartar un déficit de hormona de crecimiento. Inicio en la edad infantil: Pacientes que tuvieron un déficit de hormona de crecimiento durante la infancia como resultado de factores congénitos, genéticos, adquiridos o idiopáticos. A los pacientes con déficit de hormona de crecimiento de inicio en la infancia, se les debe re-evaluar la capacidad secretora de hormona de crecimiento tras finalización del crecimiento longitudinal. En pacientes con una elevada probabilidad de déficit persistente de hormona de crecimiento, por ejemplo, una causa congénita o un déficit de hormona de crecimiento secundario a una enfermedad o lesión hipofisaria/hipotalámica, se considera indicio suficiente de déficit grave de hormona del crecimiento, un IGF-I < -2 DE tras la interrupción del tratamiento con hormona de crecimiento durante al menos 4 semanas. El resto de pacientes necesitarán la valoración del IGF-I y un test de estimulación de hormona de crecimiento. Posología y forma de administración La dosificación y el programa de administración deben ser individualizados. La inyección debe administrarse por vía subcutánea y el lugar de inyección debe variarse para evitar lipatrofia. Trastornos del crecimiento debido a secreción insuficiente de hormona de crecimiento en niños: Generalmente se recomienda una dosis de 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal y día o 0,7-1,0 mg/m2 de superficie corporal y día. Se han utilizado dosis superiores. Si el déficit de hormona de crecimiento iniciado en la edad infantil persiste en la adolescencia, se debe continuar el tratamiento hasta que se haya alcanzado el desarrollo somático completo (por ejemplo: composición corporal, masa ósea). Uno de los objetivos terapéuticos durante el periodo de transición es alcanzar una concentración normal de masa ósea, definida con un T score > -1 (es decir, estandarizada la media de la concentración de masa ósea en el adulto, calculada mediante absorciometría de rayos x de energía dual y teniendo en consideración el sexo y la etnia). Para más detalles sobre la dosificación, ver el apartado inferior relativo a pacientes adultos. Niños con síndrome de Prader-Willi, para mejorar el crecimiento y la composición corporal: En general, se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso corporal y día o 1,0 mg/m2 de superficie corporal y día. No se debe exceder de una dosis diaria de 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en niños con una velocidad de crecimiento inferior a 1 cm por año y próximos al cierre de la epífisis. Trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner: Se recomienda una dosis de 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal y día o 1,4 mg/m2 de superficie corporal y día. Trastorno del crecimiento en Insuficiencia renal crónica: Se recomienda una dosis de 1,4 mg/m2 de superficie corporal y día (aproximadamente 0,045-0,050 mg/kg de peso y día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Una corrección de la dosis puede ser necesaria después de 6 meses de tratamiento. Trastorno del crecimiento en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG): Normalmente se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso y día (1 mg/m2 de superficie corporal y día) hasta alcanzar la talla final. El tratamiento debe interrumpirse después del primer año de tratamiento si la SDS de velocidad de crecimiento está por debajo de +1. El tratamiento debe interrumpirse si la velocidad de crecimiento es <2 cm/año y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es >14 años (niñas) o >16 años (niños), correspondiente al cierre de las placas de crecimiento epifisario.

Posología recomendada en pacientes pediátricos		
Indicación	mg/kg peso corporal	mg/m² superficie corporal
	Dosis diaria	Dosis diaria
Deficiencia de Hormona de Crecimiento en niños	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Síndrome de Prader-Willi en niños	0,035	1,0
Síndrome de Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insuficiencia renal crónica	0,045 - 0,050	1,4
Niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG)	0,035	1,0

Deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes adultos: La dosis recomendada para reanudar el tratamiento en aquellos pacientes que continúen con hormona de crecimiento tras un déficit de GH en la infancia, es de 0,2-0,5 mg/día. La dosis se debe ir incrementando o disminuyendo gradualmente de acuerdo a las necesidades individuales del paciente, determinadas de acuerdo a la concentración del IGF-I. En pacientes con déficit de hormona de crecimiento de inicio en la edad adulta, se deberá comenzar con una dosis baja, 0,15-0,3 mg al día. La dosis deberá ser aumentada gradualmente según las necesidades individuales del paciente, determinadas de acuerdo a la concentración del IGF-I. En ambos casos, el objetivo del tratamiento debe ser alcanzar concentraciones de IGF-I dentro de 2 DE de la media corregida por la edad. Los pacientes con concentración normal de IGF-I al comienzo del tratamiento deben recibir hormona de crecimiento hasta alcanzar un nivel de IGF-I dentro del rango superior normal, sin exceder las 2 DE. La respuesta clínica y los efectos secundarios pueden ser también utilizados como guía para el ajuste de la dosis. Es sabido que hay pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento que no llegan a normalizar los niveles de IGF-I a pesar de tener una buena respuesta clínica, y por tanto, no requieren ajuste de dosis. La dosis diaria de mantenimiento no debe exceder de 1,0 mg al día. Las mujeres pueden necesitar dosis más elevadas que los hombres, mostrando los hombres un aumento de la sensibilidad al IGF-I con el tiempo. Esto significa que existe el riesgo de que las mujeres, especialmente aquellas que estén recibiendo terapia de sustitución estrogénica oral, estén infra-dosificadas, mientras que los hombres estén sobre-dosificados. Por tanto, la precisión de dosificación de hormona de crecimiento debe ser controlada cada 6 meses. Dado que la producción de hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, se reducen los requerimientos de dosis. En pacientes de edad superior a 60 años, la terapia se debe iniciar con una dosis de 0,1-0,2 mg al día y debe aumentarse de forma lenta de acuerdo a las necesidades individuales del paciente. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz. En estos pacientes las dosis de mantenimiento diarias rara vez exceden los 0,5 mg al día. Contraindicaciones GENOTONORM no debe administrarse cuando se observen signos de actividad tumoral y el tratamiento antitumoral deberá haber finalizado antes de iniciar esta terapia. GENOTONORM no se administrará para fomentar el crecimiento en los niños con epífisis ya cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda en fase crítica que sufran complicaciones posteriores a cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, fallo respiratorio agudo o condiciones similares, no deben ser tratados con GENOTONORM. (Para pacientes en tratamiento con terapia sustitutiva, ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Advertencias y precauciones especiales de empleo El diagnóstico y el tratamiento con GENOTONORM deben ser iniciados y monitorizados por médicos convenientemente cualificados y con experiencia en el diagnóstico y seguimiento de pacientes en la indicación terapéutica correspondiente. Somatropina puede inducir un estado de resistencia a la insulina y, en algunos pacientes, hiperglucemia. Por ello, debe observarse cualquier evidencia de intolerancia a la glucosa en los pacientes en tratamiento con dicha hormona. En raras ocasiones y como consecuencia de la terapia con somatropina, los pacientes pueden llegar a cumplir los criterios diagnósticos de diabetes mellitus tipo II. En la mayoría de los casos en los que esto ha sucedido, existían factores de riesgo tales como obesidad (incluidos pacientes obesos con SPW), antecedentes familiares, tratamiento con esteroides o una intolerancia a la glucosa preexistente al tratamiento con somatropina. En pacientes con diabetes mellitus manifiesta, al iniciar el tratamiento con somatropina se podría precisar un ajuste de la terapia anti diabética. Durante el tratamiento con somatropina, se ha observado un aumento de la conversión de T4 a T3 que puede causar una reducción de las concentraciones en suero de T4 y un incremento de las concentraciones T3 séricas. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica se han mantenido en los rangos de referencia en sujetos sanos. Los efectos de somatropina sobre los niveles de la hormona tiroidea pueden ser de relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo central subclínico en los que teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. Por el contrario, en pacientes que reciban terapia sustitutiva con tiroxina, puede producirse hipertiroidismo leve. Es por tanto particularmente aconsejable comprobar la función tiroidea después de comenzar el tratamiento con somatropina y después de los ajustes de dosis. En los enfermos con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedades malignas se recomienda prestar atención a los signos de recaída de la tumoración. En los pacientes con trastornos endocrinos, incluida la deficiencia de hormona de crecimiento, es más frecuente observar una epifisiolisis de cadera que en la población general. Por eso, hay que realizar una exploración clínica de las coxeras infantiles durante el tratamiento con somatropina. En caso de cefalea grave o recidivante, problemas visuales, náuseas y/o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo de ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, debe considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracraneal ha remitido. Sin embargo, la experiencia clínica ha demostrado que a menudo es posible una reinstauración del tratamiento sin recurrencia de hipertensión intracraneal. Si se reinstaura el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario vigilar atentamente la aparición de síntomas de hipertensión intracraneal. La experiencia en pacientes mayores de 80 años es limitada. Los pacientes ancianos son más sensibles a la acción de GENOTONORM, y por lo tanto, pueden ser más propensos a desarrollar reacciones adversas. En pacientes con SPW, el tratamiento deberá ser siempre combinado con una dieta baja en calorías. Se han notificado casos de fallecimiento asociados al uso de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi, que presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad mórbida (pacientes con un exceso de peso/altura del 200%), antecedentes de insuficiencia respiratoria o apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. El riesgo podría estar aumentado en pacientes con uno o más de estos factores. Antes de iniciar el tratamiento con somatropina en pacientes con síndrome de Prader-Willi, debe evaluarse si existe obstrucción de las vías respiratorias altas, apnea del sueño o infecciones respiratorias. Si durante la evaluación de la obstrucción de las vías respiratorias altas se encuentran hallazgos patológicos, se debe remitir al niño a un especialista para el tratamiento y la resolución de los trastornos respiratorios antes de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de la

instauración del tratamiento con hormona de crecimiento, se debe evaluar si el paciente padece apnea del sueño utilizando métodos reconocidos tales como polisomnografía u oximetría durante la noche, y si hay sospecha de ello, debe monitorizarse. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías respiratorias altas (incluyendo el comienzo o aumento de los ronquidos), se deberá interrumpir el tratamiento y se debe realizar una nueva valoración por el especialista. Todos los pacientes con síndrome de Prader-Willi en los que se sospeche apnea del sueño, deben ser monitorizados. Debe monitorizarse a los pacientes para vigilar los signos de infección respiratoria ya que deben ser diagnosticados tan pronto como sea posible y tratados de forma intensiva. En todos los pacientes con síndrome de Prader-Willi, también se debe realizar un control eficaz del peso antes y durante el tratamiento con hormona de crecimiento. La escoliosis es frecuente en pacientes con SPW. La escoliosis puede acentuarse durante periodos de crecimiento rápido en cualquier niño. Se deben monitorizar los signos de escoliosis durante el tratamiento con hormona de crecimiento. No obstante, no se ha observado un aumento en la incidencia o gravedad de escoliosis originado por la hormona de crecimiento. La experiencia en tratamiento prolongado en adultos y en pacientes con SPW es limitada. Antes de comenzar el tratamiento en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG), se deben descartar otros problemas médicos o tratamientos que pudieran ser causa del trastorno de crecimiento. En niños PEG se recomienda comprobar la insulina y la glucosa en sangre, en ayunas, antes de iniciar el tratamiento y posteriormente realizar controles anuales. En pacientes con riesgo añadido de diabetes mellitus (p. ej., antecedentes familiares de diabetes, obesidad, resistencia grave a la insulina, acantosis nigricans), se debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). En caso de diabetes ya establecida, no se debe administrar la hormona de crecimiento. En niños PEG se recomienda comprobar los niveles de IGF-1 antes de comenzar el tratamiento, repitiendo los análisis dos veces al año. Si en controles repetidos, los niveles de IGF-1 estuvieran por encima de +2 DE, en comparación con los valores de referencia respecto a edad y estado de pubertad, se puede tener en cuenta la relación IGF-1/IGFBP-3 para considerar el ajuste de dosis. La experiencia de inicio de tratamiento en pacientes PEG cercano al inicio de la pubertad es limitada. Por tanto, no se recomienda comenzar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes con Síndrome de Silver-Russell es limitada. Parte de la ganancia de talla obtenida con el tratamiento con hormona de crecimiento en niños PEG se puede perder si el tratamiento se interrumpe antes de alcanzar la talla final. El inicio del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica requiere que la función renal esté por debajo del 50% de lo normal. Para verificar los trastornos de crecimiento, el crecimiento debería evaluarse durante un año antes de iniciar el tratamiento. Durante este periodo, se deberá haber establecido tratamiento conservador para la insuficiencia renal crónica (que incluye control de la acidosis, del hiperparatiroidismo y del estado nutricional) y mantenerlo durante la terapia. El tratamiento debe interrumpirse en caso de trasplante renal. Hasta la fecha, no hay datos disponibles sobre la altura final en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con GENOTONORM. Los efectos de GENOTONORM sobre la recuperación de pacientes adultos críticamente enfermos se han evaluado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos con complicaciones posteriores a cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o fallo respiratorio agudo. La mortalidad fue superior en los pacientes tratados diariamente con 5,3 u 8 mg de GENOTONORM, en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 42% vs. 19%. En base a esta información, este tipo de pacientes no deben ser tratados con GENOTONORM. Dado que no existe información disponible sobre la seguridad del tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento en pacientes críticamente enfermos, los beneficios del tratamiento continuado en esta situación deben considerarse sobre la base de los riesgos potenciales. En todos los pacientes que desarrollen algún otro tipo de enfermedad aguda en fase crítica o similar, el posible beneficio del tratamiento con GENOTONORM deberá ser sopesado en relación con el riesgo potencial que implica. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, sugieren que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos conocidos que se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej., esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de forma especial, dando lugar a niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. La relevancia clínica de este hallazgo se desconoce. Ver también sección Advertencias y precauciones de empleo para información relacionada con diabetes mellitus y trastornos tiroideos y sección Posología y forma de administración para el establecimiento de terapia estrogénica oral sustitutiva. Embarazo y lactancia No existe experiencia clínica sobre el uso de GENOTONORM en mujeres embarazadas. Los datos experimentales en animales son incompletos. El tratamiento con GENOTONORM se debe interrumpir en cuanto se conozca el embarazo. Durante un embarazo normal los niveles de hormona de crecimiento hipofisaria caen de forma marcada después de 20 semanas de gestación, siendo sustituidas casi totalmente por la hormona de crecimiento placentaria a las 30 semanas. En vista de ello, no es probable que la terapia sustitutiva continuada con somatropina sea necesaria durante el tercer trimestre de embarazo, en mujeres con deficiencia de hormona de crecimiento. Se desconoce si la somatropina es excretada en la leche materna, aunque la absorción de la proteína intacta en el tracto gastrointestinal del lactante es poco probable. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Somatropina no influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Reacciones adversas. Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por una disminución del volumen extracelular. Cuando se instaura el tratamiento con somatropina este déficit se corrige rápidamente. En los pacientes adultos, los efectos secundarios relacionados con la retención de líquidos, tales como edema periférico, rigidez en las extremidades, artralgia, mialgia y parestesia, son frecuentes. En general, estos efectos secundarios son de leves a moderados, surgen durante los primeros meses de tratamiento y desaparecen de forma espontánea o con reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad del paciente, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el momento del inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. En los niños, estos efectos adversos son poco frecuentes. En niños son frecuentes las reacciones locales transitorias en la piel en el lugar de la inyección. Se han notificado casos raros de diabetes mellitus tipo II. Se han notificado casos raros de hipertensión intracraneal benigna. El síndrome del túnel carpiano es un acontecimiento poco frecuente entre los adultos. La somatropina produce un aumento en la formación de anticuerpos en aproximadamente un 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no se han asociado cambios clínicos con su formación.

	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco Frecuentes >1/1.000, <1/100	Raras >1/10.000, <1/1.000	Muy raras <1/10.000
Neoplasias benignas y malignas				Leucemia
Trastornos del sistema inmunológico	Formación de anticuerpos			
Trastornos endocrinos			Diabetes mellitus tipo II	
Trastornos del sistema nervioso	En adultos, parestesias	En adultos, síndrome del túnel carpiano. En niños, parestesias	Hipertensión intracraneal benigna	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	En niños, reacciones locales transitorias en la piel			
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	En adultos, rigidez en las extremidades, artralgia, mialgia	En niños, rigidez en las extremidades, artralgia, mialgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	En adultos, edema periférico	En niños, edema periférico		

Se ha notificado que somatropina reduce los niveles de cortisol en suero, posiblemente por afectar a las proteínas transportadoras o por aumento del aclaramiento hepático. La importancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia sustitutiva con corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar el tratamiento con GENOTONORM. Se han notificado casos muy raros de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia de hormona de crecimiento. Se han notificado casos raros de muerte súbita en pacientes con síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina en la experiencia post-comercialización, aunque no se ha demostrado que exista relación causal. Sobredosis No se conoce ningún caso de sobredosis ni de intoxicación. La sobredosis aguda podría causar, en principio, hipoglucemia y posteriormente hiperglucemia. La sobredosis a largo plazo produce los signos y síntomas conocidos del exceso de la hormona de crecimiento humana. DATOS FARMACÉUTICOS Lista de excipientes.

Polvo Cámara anterior	Disolvente Cámara posterior
Glicina	
Dihidrógeno fosfato de sodio anhidro	
Hidrógeno fosfato de disodio anhidro	
	Agua para preparaciones inyectables
Manitol	Manitol

Incompatibilidades Este medicamento no puede ser mezclado con otros medicamentos y sólo debe reconstituirse con el disolvente suministrado. Periodo de validez 36 meses. Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas para la solución reconstituida a 2°C-8°C. Desde el punto de vista microbiológico, una vez reconstituido, el producto puede conservarse hasta 24 horas a 2°C-8°C. Precauciones especiales de conservación Antes de la reconstitución: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Únicamente para uso ambulatorio, el producto podrá ser almacenado a no más de 25°C por el usuario final durante un período único no superior a 6 meses. Durante y/o al final de dicho período de 6 meses, el producto no podrá volver a conservarse en nevera. Después de su reconstitución: La solución reconstituida debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Naturaleza y contenido del envase Vial de vidrio de doble cámara, en jeringa de un solo uso, Ph. Eur. Tipo 1, con tapones separadores de goma de bromobutilo en un dispositivo de plástico con un émbolo de bromobutilo y un asidero. Tamaños de envase.

7 x 0,2 mg, 28 (4 x 7 x 0,2 mg)	4 x 1,2 mg, 7 x 1,2 mg, 28 (4 x 7 x 1,2 mg)
7 x 0,4 mg, 28 (4 x 7 x 0,4 mg)	4 x 1,4 mg, 7 x 1,4 mg, 28 (4 x 7 x 1,4 mg)
7 x 0,6 mg, 28 (4 x 7 x 0,6 mg)	4 x 1,6 mg, 7 x 1,6 mg, 28 (4 x 7 x 1,6 mg)
7 x 0,8 mg, 28 (4 x 7 x 0,8 mg)	4 x 1,8 mg, 7 x 1,8 mg, 28 (4 x 7 x 1,8 mg)
7 x 1,0 mg, 28 (4 x 7 x 1,0 mg)	4 x 2,0 mg, 7 x 2,0 mg, 28 (4 x 7 x 2,0 mg)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones La solución se prepara enroscando el dispositivo de inyección de forma que el disolvente se mezcle con el polvo en el cartucho de doble cámara. No agitar enérgicamente porque podría producirse una desnaturalización del principio activo. La aguja para inyección deberá ser enroscada antes de la reconstitución. La solución reconstituida es incolora o ligeramente opalescente. La solución reconstituida para inyección debe ser inspeccionada antes de su uso y sólo deberán utilizarse soluciones transparentes sin partículas. GENOTONORM MINIQWICK es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN PFIZER, S.A. Avda. de Europa 20 B, Parque Empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid España NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Genotonorm Miniquick 0,2 mg: 61.813; Genotonorm Miniquick 0,4 mg: 61.814; Genotonorm Miniquick 0,6 mg: 61.815; Genotonorm Miniquick 0,8 mg: 61.816; Genotonorm Miniquick 1 mg: 61.817; Genotonorm Miniquick 1,2 mg: 61.818; Genotonorm Miniquick 1,4 mg: 61.819; Genotonorm Miniquick 1,6 mg: 61.820; Genotonorm Miniquick 1,8 mg: 61.821; Genotonorm Miniquick 2 mg: 61.822. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN Fecha de la primera autorización: 6 de abril de 1998. Renovación de la autorización: 29 de mayo de 2006 FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO Octubre 2008 PRESENTACIONES Y PVP (IVA): Genotonorm Miniquick 0,2 mg, 7 viales: 49,44 €; Genotonorm Miniquick 0,4 mg, 7 viales: 97,86 €; Genotonorm Miniquick 0,6 mg, 7 viales: 145,04 €; Genotonorm Miniquick 0,8 mg, 7 viales: 177,09 €; Genotonorm Miniquick 1 mg, 7 viales: 209,10 €; Genotonorm Miniquick 1,2 mg, 7 viales: 241,11 €; Genotonorm Miniquick 1,4 mg, 7 viales: 273,10 €; Genotonorm Miniquick 1,6 mg, 7 viales: 305,09 €; Genotonorm Miniquick 1,8 mg, 7 viales: 337,05; Genotonorm Miniquick 2 mg, 7 viales: 369,03 €. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN. Con receta médica. Uso hospitalario. Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al: 900 354 321.

*Monodosis -todo en uno-
con aguja incluida*



- ✓ Fácil de guardar
- ✓ Fácil de transportar
- ✓ Fácil de usar
- ✓ Fácil cumplimiento

Tratamiento con GH adaptado a las
necesidades de **cada tipo de paciente**¹:

- Déficit de GH en niños
- Niños nacidos pequeños para su edad gestacional (SGA)
- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Turner
- Insuficiencia renal crónica
- Déficit de GH en adultos

Único en servicios



Línea 900
900 200 149

