



Sumario

Diciembre 2014, VOLUMEN 5 / NÚMERO 2

EDITORIAL

- "El hueso" en movimiento..... 5

ORIGINALES

- Diagnóstico de talla baja en consulta de endocrinología pediátrica de un hospital provincial secundario 9
Niveles de vitamina D al final de la estación invernal en una población escolar sana 19
Hiperinsulinismo congénito: nuestra casuística y revisión de la literatura..... 29

REVISIONES

- Síndromes de resistencia hormonal por patología de receptores: mecanismos moleculares y fenotipos clínicos..... 37

NOTAS TÉCNICAS

- Factores a tener en cuenta en la interpretación de los resultados de la concentración sérica del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1) 51

CASOS CLÍNICOS

- Síndrome de hiperinsulinismo congénito por mutación del receptor SUR1 59
Una causa de talla baja de inicio prenatal 65
Hiperparatiroidismo en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1: presentación de un caso en la edad pediátrica 73
Trastorno de desarrollo sexual 46,XX ovotesticular: presentación de un caso SRY negativo con ovotestes bilaterales en el Hospital Universitario de Santander (HUS) 77





REVISTA ESPAÑOLA

Endocrinología Pediátrica

PUBLICACIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLÓGIA PEDIÁTRICA

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

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidente

Luis Antonio Castaño González

Secretaría general

María Victoria Borrás Pérez

Tesorera

Mª José Martínez-Aedo Ollero

Vocales

Fernando Aleixandre Blanquer
Purificación Ros Pérez
Diego de Sotto Esteban

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Laura Audí Parera

Directores asociados

Lidia Castro-Feijóo
Alfonso Lechuga Sancho
Leandro Soriano Guillén

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de
acceso libre en:

www.seep.es/revista



Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

PULSO
ediciones

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

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

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

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

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© 2014 SEEP

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

sumario



Revista Española de
Endocrinología Pediátrica

Volumen 5
Número 2

EDITORIAL

- "El hueso" en movimiento 5
Gabriel Á Martos-Moreno

ORIGINALES

- Diagnóstico de talla baja en consulta de endocrinología pediátrica de un hospital provincial secundario 9
María Pilar Sevilla Ramos, María Jesús Alija Merillas, Nerea López Andrés
Niveles de vitamina D al final de la estación invernal en una población escolar sana 19
Pablo Ruiz-Ocaña, Cristina Carrasco-Fernández, Nuria Zopeque-García, Ana Sáez-Benito, José Pedro Novalbos-Ruiz, Alfonso María Lechuga-Sancho
Hiperinsulinismo Congénito: Nuestra casuística y revisión de la literatura 29
Silvia Chahin, Guillermo Edinson Guzmán Gómez, Irina Dussan, Alfonso Hoyos-Martínez

REVISIONES

- Síndromes de resistencia hormonal por patología de receptores: mecanismos moleculares y fenotipos clínicos 37
Jorge Armando Rojas Martínez, Camila Céspedes Salazar

NOTAS TÉCNICAS

- Factores a tener en cuenta en la interpretación de los resultados de la concentración sérica del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1) 51
Maria Luisa Granada Ybern, Laura Audí Parera, Alba Leis Sestayo, Rocío Alfayate Guerra, Ángeles Añel Quiroga, Elías Álvarez García, Myriam Ben Abdelhanif, Eugenio Berlanga Escalera, Gregori Casals Mercadal, Roser Ferrer Costa, Concepción García Lacalle, Nieves López Lazareno, Raúl Rigo Bonnin, María Eugenia Torregrosa Quesada, Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular

CASOS CLÍNICOS

- Síndrome de hiperinsulinismo congénito por mutación del receptor SUR1 59
Maria Inmaculada Gálvez Aguilar, Rafael Espino Aguilar, Laura Acosta Gordillo, Javier Casanovas Lax, Luis Castaño
Una causa de talla baja de inicio prenatal 65
Sandra Ortigosa Gómez, Verónica Seidel Padilla, Gemma Aznar Lain, Mª Angeles López Vilchez, Mariona Bonet Alcaina
Hiperparatiroidismo en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1: presentación de un caso en la edad pediátrica 73
Constanza Navarro Moreno, José Ignacio Martínez Pueyo, María José Rivero Martín, María José Alcázar Villar, Araceli García Vázquez, María Pilar Pérez Segura
Trastorno de desarrollo sexual 46,XX ovotesticular: presentación de un caso SRY negativo con ovotestes bilaterales en el Hospital Universitario de Santander (HUS) 77
Victor Clemente Mendoza Rojas, Pilar Carola Pinillos Navarro, Ricardo García Pino

"El hueso" en movimiento

Gabriel Á Martos-Moreno

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa. Madrid. (España). Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid (España)

El estudio de las patologías relacionadas con el metabolismo del calcio y el fósforo constituye una parte inherente al campo de estudio de la endocrinología pediátrica en una doble vertiente. De forma directa, por la implicación hormonal en los mecanismos de control de los niveles séricos de ambos iones y, de forma indirecta, por la extraordinaria repercusión que estos trastornos tienen sobre múltiples procesos cuyo estudio ocupa al endocrinólogo infantil, particularmente sobre el crecimiento.

La reducida prevalencia y la agregación familiar de algunas de estas entidades determinan la escasez o ausencia de recursos terapéuticos disponibles para el tratamiento de las mismas al tiempo que dificulta a los profesionales la adquisición de experiencia clínica en su diagnóstico y tratamiento. Esto último se ha intentado paliar en algunos países de nuestro entorno (Francia, Alemania, Reino Unido,...) mediante la creación de centros nacionales de referencia, si bien esta realidad está lejos de conseguirse en nuestro país.

El otro extremo, en lo referente a su prevalencia dentro de las alteraciones relacionadas con el metabolismo calcio-fósforo, está ocupado por la deficiencia o insuficiencia de vitamina D, cuya diagnóstico y postuladas implicaciones fisiopatológicas han acaparado un desmedido interés en los últimos años.

En el mes previo a la elaboración de este artículo editorial hemos asistido a la comunicación de novedades, tanto en relación con opciones terapéuticas para algu-

nas de estas patologías minoritarias, previamente huérfanas de las mismas, como en forma de un consenso internacional en relación con el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D y el raquitismo nutricional. Dichos avances deben, necesariamente, formar parte del conocimiento de los pediatras endocrinólogos encargados del cuidado de estos pacientes.

Para abordar el establecimiento de un consenso global para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la deficiencia de vitamina D y el raquitismo nutricional, se creó un grupo de trabajo que incluye a 33 profesionales expertos en diferentes áreas de conocimiento (endocrinología infantil, pediatría, nutrición, epidemiología, salud pública y economía sanitaria); representantes, entre otras, de algunas de las sociedades científicas más relevantes de todo el mundo (ESPE, ESPGHAN, SLEP, PES, APPES, etc.). Estos profesionales han conformado subgrupos de trabajo referidos a tópicos específicos, encargados de dar respuesta a preguntas concretas referidas a la definición, diagnóstico, factores de riesgo y estrategias de prevención y tratamiento del raquitismo nutricional y la osteomalacia. Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura, que ha sido evaluada siguiendo la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que se puso en común en una reunión mantenida el pasado mes de mayo y de la que se han derivado propuestas, basadas en la evidencia, para la definición de raquitismo, deficiencia de vitamina D y calcio; recomendaciones de ingesta de vitamina D y calcio; así como para la identificación de grupos de riesgo en los que el despistaje de la deficiencia de vitamina D estaría indicado ya que se podrían beneficiar de su suplementación ⁽¹⁾.

Entre estas recomendaciones (en proceso de publicación), destacan los autores el papel de la fortificación de los alimentos con vitamina D, como herramienta preventiva eficaz, así como en la indicación de suplementar a todos los lactantes con 400 UI de vitamina D

Correspondencia:

Gabriel Á Martos-Moreno
Servicio de Endocrinología
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús,
Avda. Menéndez Pelayo, Nº 65, 28009, Madrid
Tel: 91 5035900
E-mail: gabrielangelmartos@yahoo.es

al día hasta los 12 meses de edad y la de no retrasar la introducción de alimentos ricos en calcio más allá de los 6 meses⁽¹⁾.

En lo referente a aquellas patologías con escasa prevalencia, pero devastadores efectos sobre la salud de los pacientes, con particular afectación del tejido mineralizado, se han comunicado notables avances que implican eventuales opciones terapéuticas en entidades aún huérfanas de las mismas.

Así, el pasado mes de abril se publicaban los primeros resultados clínicos del empleo del KRN23 en pacientes afectos de raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (X-HPR)⁽²⁾. El KRN23 es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al factor de crecimiento número 23 de fibroblastos (FGF23), mediador fundamental de la deficiente reabsorción renal de fosfato y del metabolismo alterado de la vitamina D en esta patología⁽³⁾. Los resultados derivados de este ensayo han permitido establecer el perfil farmacocinético, farmacodinámico y de seguridad del KRN23; demostrando un efecto beneficioso del mismo sobre los pacientes, traducido en un incremento del umbral de reabsorción renal de fosfato y en un aumento de los niveles séricos de fosfato y de calcitriol, en comparación con el empleo de placebo⁽²⁾. Si bien, como ocurre habitualmente, este pionero estudio se ha llevado a cabo en pacientes adultos; como consecuencia de la información derivada del mismo se ha puesto en marcha un ensayo clínico (Fase II) dirigido a niños con edades comprendidas entre 5 y 12 años, afectos de X-HPR, actualmente activo y en proceso de reclutamiento de pacientes (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02163577*).

De forma similar, basado en el papel desempeñado en el desarrollo de los osteoclastos por el péptido RANKL [*receptor activator of nuclear factor κB (RANK) ligand*] sobre su receptor (RANK), presente en los mismos, se desarrolló el denosumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente a RANKL con efecto inhibitorio sobre la osteoclastogénesis⁽⁴⁾. El denosumab es un tratamiento potente y efectivo para aquellos procesos patológicos en los que está implicada la resorción ósea, como la osteoporosis, diferentes tipos de tumores o metástasis esqueléticas (para las que ya tiene indicación terapéutica aceptada en el paciente adulto)^(4,5). Pese a la preocupación existente por el potencial efecto deletéreo que, sobre el cartílago de crecimiento, podría determinar el empleo del denosumab en niños, éste se ha utilizado fuera de indicación en casos de hipercalcemia maligna o displasia fibrosa⁽⁵⁾. Sobre la base de estos antecedentes, se encuentra actualmente activo (aunque con reclutamiento cerrado) un ensayo clínico multicéntrico internacional dirigido a evaluar el eventual beneficio del tratamiento con denosumab en niños con edades comprendidas entre 5 a 10 años, afectos de osteogénesis imperfecta con afec-

tación moderada o grave (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01799798*).

De entre estas patologías poco prevalentes que afectan al metabolismo calcio-fósforo cabe destacar, por su letalidad y potencial generación de minusvalías graves, la deficiencia congénita de fosfatasa alcalina (FA) no específica de tejido, denominada hipofosfatasia. Esta entidad, huérfana de tratamiento en el momento actual, cuenta con un ensayo clínico en fase II (con reclutamiento activo actualmente) que evalúa el efecto y seguridad del empleo de la asfotasa alfa (fosfatasa alcalina recombinante) en niños menores de 5 años afectos de las formas más graves de la enfermedad (perinatal y del lactante) (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01176266*). La particular relevancia de este tratamiento experimental radica en el carácter sistémico de esta enfermedad, con grave afectación de otros órganos y aparatos aparte del esquelético, y de su extraordinaria tasa de mortalidad en las formas más graves de inicio precoz, en las que ya han sido publicados resultados terapéuticos favorables derivados del empleo de este fármaco⁽⁶⁾.

Actualmente se conocen tres genes que codifican sendas fosfatases alcalinas específicas de tejido: intestinal (*ALPI*; 2q37.1), placentaria (*ALPP*; 2q37.1) y germinal (*ALPPL2*; 2q37.1); mientras que un único gen (*TNSALP* o *ALPL*, 1p36.12) codifica la FA en hueso, riñón e hígado. Son, precisamente, las más de 275 mutaciones conocidas hasta la fecha en *ALPL* las que determinan la aparición de los diferentes fenotipos clínicos de la hipofosfatasia (http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php).

A pesar de que las acciones de la FA son sólo parcialmente entendidas, sabemos que su labor fundamental, en el tejido mineral, es la defosforilación de los compuestos de pirofosfato inorgánico que permiten la incorporación del fósforo para la formación de los cristales de hidroxiapatita. Esta labor de defosforilación se reproduce en otras localizaciones (como por ejemplo en el sistema nervioso central con el piridoxal fosfato). La deficiencia de FA determina una pérdida de su acción defosforiladora y un doble efecto: deficiencia de los compuestos defosforilados (fosfato en el hueso, piridoxina en el sistema nervioso central, etc.) y acumulación de sus substratos de entre los cuales destacan el piridoxal fosfato (PLP), la fosfoetanolamina (PEA) y, especialmente, el pirofosfato inorgánico (PPi), potente inhibidor de la mineralización que, además, se puede acumular formando cristales de dihidrato de pirofosfato cálcico (CPPD) responsables de la clínica articular en el paciente adulto⁽⁷⁻⁹⁾.

Quedando aparte la forma clínica de afectación exclusivamente dental (odonto-hipofosfatasia), la edad de inicio de los síntomas y su gravedad determina la clasificación de la hipofosfatasia en cuatro formas clínicas: perinatal (a su vez, benigna o maligna), del lac-

Tabla 1. Características clínicas más destacadas de las formas clínicas de hipofosfatasia.

Perinatal	Lactante	Juvenil	Adulto
Aborto	Deformidades raquícticas	Deformidad raquíctica	Fracturas/ pseudofracturas
Hipomineralización	Fracturas	Deformidades esqueléticas	Osteomalacia
Deformidad torácica grave	Insuficiencia respiratoria restrictiva	Fracturas recurrentes con mala consolidación	Condrocalcinosis
Deformidad de huesos largos	Dificultades para la alimentación	Osteopenia	Osteoartropatía
Prominencias osteocondrales	Escasa ganancia ponderal	Talla baja	Pseudogota
Radiolucencia metafisaria	Hipocrecimiento	Debilidad muscular	Dolor óseo/muscular crónico
Epífisis deficientemente mineralizadas	Hipotonía	Retraso desarrollo psicomotor	Pérdida dental prematura
Fracturas	Convulsiones (algunas sensibles a vitamina B6)	Dolor óseo/músculo crónico	Caries frecuentes
Convulsiones	Nefrocalcinosis	Pérdida dental prematura	
Apnea	Hipercalcemia/ Hipercalciuria		
	Pérdida prematura de dentición decidua		
	Craneosinostosis		

tante, juvenil y del adulto. Sus rasgos clínicos esenciales se reflejan en la Tabla 1 ⁽⁷⁻⁹⁾. El pronóstico de esta enfermedad se correlaciona inversamente con la edad de aparición de los síntomas, siendo las formas de inicio precoz, generalmente, las más graves; si bien existe un gran solapamiento fenotípico entre algunas de ellas (particularmente entre la del lactante y la del niño, denominada juvenil), constituyendo el espectro clínico un "continuo" entre las diferentes formas diferenciadas artificialmente en función de la edad de detección inicial de los síntomas ⁽⁷⁻⁹⁾.

De igual manera, el modelo de transmisión hereditaria de las mutaciones en *ALP / TNSALP* (y por tanto de la hipofosfatasia) es particularmente complejo, con un patrón mendeliano autosómico recesivo en las formas más precoces y graves, mientras que en las leves/tardías el patrón de herencia más habitual es autosómico dominante ^(8,10), ejerciéndose en este último caso un efecto de dominancia negativa ⁽¹¹⁾.

A parte de las manifestaciones clínicas esqueléticas detalladas en la tabla 1, son las manifestaciones extraesqueléticas las que confieren a esta enfermedad su dimensión sistémica. Así, el compromiso respiratorio derivado de la deformidad torácica grave y las convulsiones debidas a la deficiencia de piridoxina cerebral (el PLP precisa ser defosforilado para atravesar la barrera

hemato-encefálica) y a la hipertensión intracraneal derivada, al menos en parte, de la craneosinostosis, son las causas más frecuentes de muerte en los primeros meses de vida ^(6-8,12,13). Además, la implicación de la FA en la defosforilación del AMP cíclico en las neuronas nociceptivas, ha sido postulada como uno de los potenciales mecanismos implicados en la génesis del dolor, omnipresente en estos pacientes ^(14,15).

El diagnóstico clínico de la hipofosfatasia se fundamenta en el hallazgo de sus rasgos fenotípicos y radiológicos característicos (particularmente las áreas de radiolucencia y el deflecamiento metafisario), en presencia de unos niveles bajos de FA y elevados de sus sustratos (principalmente PLP en plasma y, secundariamente, PEA en orina ya que la determinación de PPi excepcionalmente se realiza fuera del ámbito de la investigación). Asimismo, su diagnóstico diferencial varía a lo largo de las diferentes etapas vitales, siendo la osteogénesis imperfecta u otras displasias (campomélica, cleido-craneal) los principales a discernir en las formas neonatales, mientras que el raquitismo o la osteoporosis constituyen sus diagnósticos diferenciales fundamentales en la infancia y la edad adulta, respectivamente.

Hasta la fecha, los únicos tratamientos disponibles para estos pacientes son tratamientos de soporte. Sin

embargo, ya se ha publicado la asociación del tratamiento con asfotasa alfa a una mejoría de los hallazgos radiográficos y de la función pulmonar y capacidad física en lactantes y niños pequeños con formas potencialmente letales de hipofosfatemia⁽⁶⁾. En añadidura, el pasado mes de septiembre, en el congreso anual de la ESPE se comunicó el efecto mantenido sobre la recuperación del crecimiento, fuerza, agilidad y funcionalidad locomotora como consecuencia de la mejoría esquelética experimentada tras el tratamiento continuado durante 3 años con este fármaco^(16,17).

En resumen, la labor organizativa, en el caso del consenso global para la prevención y el tratamiento del rachitismo nutricional y la osteomalacia, y la inversión económica y el esfuerzo investigador en el desarrollo de nuevas terapias para enfermedades poco prevalentes pero muy devastadoras y huérfanas de tratamiento, como las referidas, han provocado en los últimos meses/años el “movimiento” al que aludíamos en el título de este artículo editorial en el campo de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo. Así, se nos ha dotado de nuevos elementos de juicio y opciones diagnósticas y terapéuticas para la atención a los pacientes afectos de estas patologías tanto en el momento actual como, presumiblemente, en el futuro próximo.

Agradecimientos

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS: PI09/91060 y PI10/00747). Fundación de Endocrinología y Nutrición.

Referencias Bibliográficas

1. Munns C, Shaw N, Kiely M, Specker B, Thacher T, Hogler W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Ped* 2014; 82(S1):65.
2. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Wooddell MM, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 2014; 124: 1587-97.
3. Lederer E. Regulation of serum phosphate. *J Physiol* 2014;592:3985-95.
4. Ou-Yang CW1, Siegel RM2. Outflanking RANK with a designer antagonist cytokine. *Sci Signal* 2014;7: pe20.
5. Collins M. New Therapies in Metabolic Bone Disease: Denusomab. *Horm Res Ped* 2014; 82(S1):15.
6. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012; 366: 904-13.
7. Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10 (S2):380-8.
8. Mornet E. Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 113-27.
9. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1192: 190-200.
10. Silvent J, Gasse B, Mornet E, Sire JY. Molecular evolution of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase allows prediction and validation of missense mutations responsible for hypophosphatasia. *J Biol Chem* 2014; 289: 24168-79.
11. Lia-Baldini AS, Brun-Heath I, Carrion C, Simon-Bouy B, Serre JL, Nunes ME, et al. A new mechanism of dominance in hypophosphatasia: the mutated protein can disturb the cell localization of the wild-type protein. *Hum Genet* 2008; 123: 429-32.
12. Belachew D1, Kazmerski T, Libman I, Goldstein AC, Stevens ST, Deward S, et al. Infantile hypophosphatasia secondary to a novel compound heterozygous mutation presenting with pyridoxine-responsive seizures. *JIMD Rep* 2013; 11: 17-24.
13. de Roo MG, Abeling NG, Majoen CB, Bosch AM, Koelman JH, Cobben JM, et al. Infantile hypophosphatasia without bone deformities presenting with severe pyridoxine-resistant seizures. *Mol Genet Metab* 2014; 111: 404-7.
14. Zylka MJ. Pain-relieving prospects for adenosine receptors and ectonucleotidases. *Trends Mol Med* 2011; 17: 188-96.
15. Street SE, Kramer NJ, Walsh PL, Taylor-Blake B, Yadav MC, King IF, et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase acts redundantly with PAP and NT5E to generate adenosine in the dorsal spinal cord. *J Neurosci* 2013; 33: 11314-22.
16. Madson K, Rockman-Greenberg Ch, Melian A, Moseley S, Odrljin T, Reeves A, et al. Asfotase Alfa: Sustained Improved Growth and Function with Extended Treatment in Children with Hypophosphatasia. *Horm Res Ped* 2014; 82(S1):28.
17. Bishop N, Simmons J, Lutz R, Odrljin T, Moseley S, Melian A, et al. Hypophosphatasia: Gross Motor Function and Height Improvement in Infants and Young Children Treated with Asfotase Alfa for up to 3 Years. *Horm Res Ped* 2014; 82(S1):29.

Diagnóstico de talla baja en consulta de endocrinología pediátrica de un hospital provincial secundario

Referrals for short stature in a provincial paediatric endocrine unit

María Pilar Sevilla Ramos, María Jesús Alija Merillas, Nerea López Andrés

Pediatria. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara (España)

Resumen

Antecedentes: La talla baja es un diagnóstico frecuente en las consultas de endocrinología pediátrica. Objetivo: conocer las características de los pacientes diagnosticados de talla baja.

Material y métodos: Presentamos un estudio descriptivo retrospectivo de datos obtenidos de historias clínicas de pacientes menores de 15 años diagnosticados de talla baja en consulta de endocrinología pediátrica del Hospital Universitario de Guadalajara entre 1-1-2009 y 31-12-2011. Variables recogidas: sexo, fecha de nacimiento, fecha y edad de primera consulta, diagnóstico y tratamiento administrado.

Resultados: Durante el período de estudio, 299 pacientes fueron diagnosticados de talla baja en nuestra unidad, lo que supuso el 30,2% del total de pacientes valorados: 55,2% varones y 44,8% mujeres. Edad media 6,94 años (+/-3,9), no apreciándose diferencia de edad por sexo. Diagnósticos finales: Talla baja idiopática (TBI) no familiar 32,4%, TBI con retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (RCCD) 25,4%, TBI familiar 21,4%, talla baja en nacidos pequeños para su edad gestacional 13,1% y déficit de hormona de crecimiento 4%. Los varones fueron diagnosticados más frecuentemente, con una diferencia estadísticamente significativa, de déficit de hormona de crecimiento y de RCCD y las mujeres de TBI familiar. El 14,5% de los pacientes recibieron tratamiento con hormona de crecimiento.

Conclusiones:

- La talla baja supone el 30% de los diagnósticos de nuestra consulta.
- El 80% de los pacientes fueron diagnosticados de alguna forma de TBI.
- La realización de registros de práctica médica podría ser de utilidad para comparar la frecuencia de patologías entre áreas y su modificación en el tiempo.

Palabras clave: *talla baja, talla baja idiopática, diagnóstico, déficit de hormona de crecimiento.*

Abstract

Short stature is one of the most frequent diagnoses in Pediatric Endocrinology Units. The aim of this study is to describe the characteristics of children referred to our hospital for evaluation of short stature.

Patients and methods: Retrospective descriptive study of data obtained from medical history of patients under the age of fifteen referred for short stature to the Pediatric Endocrinology Unit at Guadalajara University Hospital. Study period: January 2009 to December 2011. Patient data recorded: date of birth, gender, age at the first medical examination, diagnosis and treatments administered.

Results: In the study period 299 patients with short stature were seen in our unit, 30.2% of all patients referred. 52.2% boys and 44.8% girls. Average age 6.9 (+/-3.9), with no differences among genders. Final diagnoses: non-familial idiopathic short stature 32.4%, constitutional delay of growth and development (CDGD) 25.4%, familial idiopathic short stature 21.4%, short stature in small for gestational age 13.1% and growth hormone deficiency 4%. A significant predominance of boys was noticed in patients with growth

Correspondencia:

Maria Pilar Sevilla Ramos
Pediatria, Hospital Universitario de Guadalajara
C/Donantes De Sangre S/N
19002, Guadalajara, España
Tel: 676113708
E-mail: mpsevillar@sescam.jccm.es
E-mail: psevillar@yahoo.es

hormone deficiency and CDGD while, in girls, the predominant diagnosis was familial idiopathic short stature. 14.5 % of patients received growth hormone therapy.

Background:

- Short stature accounted for more than 30% of the patients seen in our Pediatric Endocrine Unit.
- Most patients (80%) were diagnosed of idiopathic short stature
- The completion of registries of attended disorders may be useful to compare the frequency of pathologies among areas.

Key Words: *short stature, idiopathic short stature, diagnosis, growth hormone deficiency.*

Introducción

El crecimiento es un proceso biológico muy complejo, viene determinado por factores genéticos, está regulado por factores hormonales e influido por numerosos factores permisivos (nutricionales, ambientales, psicosociales...). Del equilibrio entre todos los factores descritos depende un crecimiento adecuado. La valoración de la talla, por tanto, puede considerarse como un marcador fundamental del estado de salud en el niño. Su alteración puede poner de manifiesto patologías severas como tumores, enfermedades crónicas, además de enfermedades endocrinológicas.

La talla baja es el motivo de consulta más frecuente en endocrinología pediátrica⁽¹⁻³⁾. Se define como una altura menor a 2 desviaciones estándar (DE) de niños del mismo sexo, edad y población de referencia. La probabilidad de estar ante una talla baja patológica va a depender de la severidad de la disminución de la talla, se calcula que solo 1 de cada 10 pacientes con talla entre -2 y -3 DE presentan causas orgánicas, mientras que en cerca del 58% de los pacientes con talla menor a -3 DE se puede encontrar una causa orgánica⁽⁴⁾.

El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes valorados por talla baja en el hospital Universitario de Guadalajara.

Material y Métodos

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo observacional de datos obtenidos de historias clínicas, de pacientes menores de 15 años que fueron valorados por talla baja en consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de Guadalajara

(HUG) entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2011. El HUG es un hospital de nivel secundario, único para toda la provincia de Guadalajara. Abarca una superficie de 12.214 Km² compuesta tanto por áreas urbanas como por amplias zonas rurales, escasamente pobladas. Según el padrón municipal en 2011, la provincia contaba con 256.461 habitantes, de los cuales un 35% residía en la capital. La población media infantil (menor de 15 años) en el período de estudio fue de 42.000 personas, con leve predominio de varones. Se apreció un ligero ascenso de este grupo de población en los tres años de estudio: 39.434 habitantes en 2009, 41.061 habitantes en 2010 y 42.401 habitantes en 2011 (Datos del padrón del Instituto Nacional de Estadística).

Para la realización del estudio se diseñó un protocolo normalizado que fue aprobado por el comité Ético de Investigación Clínica del centro. Los datos fueron recogidos por un único investigador y analizados por ordenador con el programa Acces 07. En todo momento se siguieron las regulaciones españolas sobre el manejo de datos con computadoras (L.O. 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal).

Se recogieron las siguientes variables: Sexo, fecha de nacimiento, edad de la primera consulta, diagnóstico y tratamiento. Para el análisis de los diagnósticos se siguió la clasificación de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) publicada en Noviembre de 2007 asociados su código predefinido⁽⁵⁾. Como estándares de crecimiento se utilizaron los datos del estudio español de crecimiento de 2010⁽⁶⁾, considerándose que los pacientes presentaban talla baja o bajo peso, si se encontraban por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) en relación con la media para sexo y edad de dicha población de referencia. En todos los pacientes se realizaron las siguientes pruebas complementarias: hemograma, perfil férrico, bioquímica básica, anticuerpos antitransglutaminasa, TSH, T4L, IGF-1, IGFBP-3, cariotipo (en casos seleccionados) y valoración de edad ósea estimada por el método de Greulich y Pyle. Si las manifestaciones clínicas y bioquímicas hacían sospechar alteración del eje IGF-1/hormona de crecimiento (GH), se realizaron test de estímulo farmacológico para secreción de GH (test de cloridina y test de hipoglucemia insulínica), considerándose normales si GH tras estímulo > 7,4 ng/ml (determinado por radioinmunoanálisis siguiendo la calibración estándar internacional WHO IS 98/574). Se realizó RNM hipotálamo-hipofisaria en aquellos pacientes que presentaban manifestaciones clínicas de enfermedad intracraneal, defectos de línea media o si el estudio auxológico y bioquímico sugería una alteración de eje IGF-1/GH. En casos seleccionados (fenotipo patológico, déficits hormonales hipofisarios múltiples...) se llevaron a cabo estudios genéticos.

Tabla 1. Distribución de diagnósticos finales en pacientes con talla baja.

Diagnóstico de talla baja código ESPE	Frecuencia	Porcentaje
1A. Fallo de crecimiento primario	50	16,8%
1A.1. Talla baja en contexto de síndrome definido	7	2,3%
1A.2. Talla baja en pequeños para edad gestacional	39	13,1%
1A.3. Talla baja en displasias óseas	4	1,4%
1B. Fallo de crecimiento secundario	12	4,0%
1B.3 Déficit de Hormona de crecimiento	12	4,0%
1C. Talla baja idiopática	237	79,2%
1C.1. Talla baja idiopática familiar	64	21,4%
1C.1b. Retraso constitucional de crecimiento y desarrollo	76	25,4%
1C.2. Talla baja idiopática no familiar	97	32,4%
Total	299	100%

Para la valoración de los resultados se realizó un análisis estadístico descriptivo mediante el paquete estadístico SPSS versión 19 para Windows. Las variables cualitativas se presentan mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría. Las variables cuantitativas se presentan mediante medidas de tendencia central (media aritmética, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar (DS)). Para la comparación de variables cualitativas independientes se utilizaron estudios de Chi cuadrado χ^2 . Se consideró la significación estadística si el valor de p era menor de 0,05. Para el análisis de incidencia se utilizaron los datos de población del padrón del Instituto Nacional de Estadística.

Limitaciones del estudio: Posible derivación a hospitales terciarios de pacientes con talla baja secundaria a patología tumoral, por la carencia de servicios de cirugía infantil, neurocirugía y cuidados intensivos pediátricos en el hospital de Guadalajara.

Resultados

Entre el 1 de Enero de 2009 y el 31 de Diciembre de 2011 fueron valorados en consulta de endocrinología del H. Universitario de Guadalajara 989 pacientes, de

los cuales 299 fueron diagnosticados talla baja (30,2%), siendo éste el diagnóstico más frecuente. El 55,2% ($n=165$) de los pacientes con talla baja fueron varones y el 44,8% ($n= 143$) mujeres.

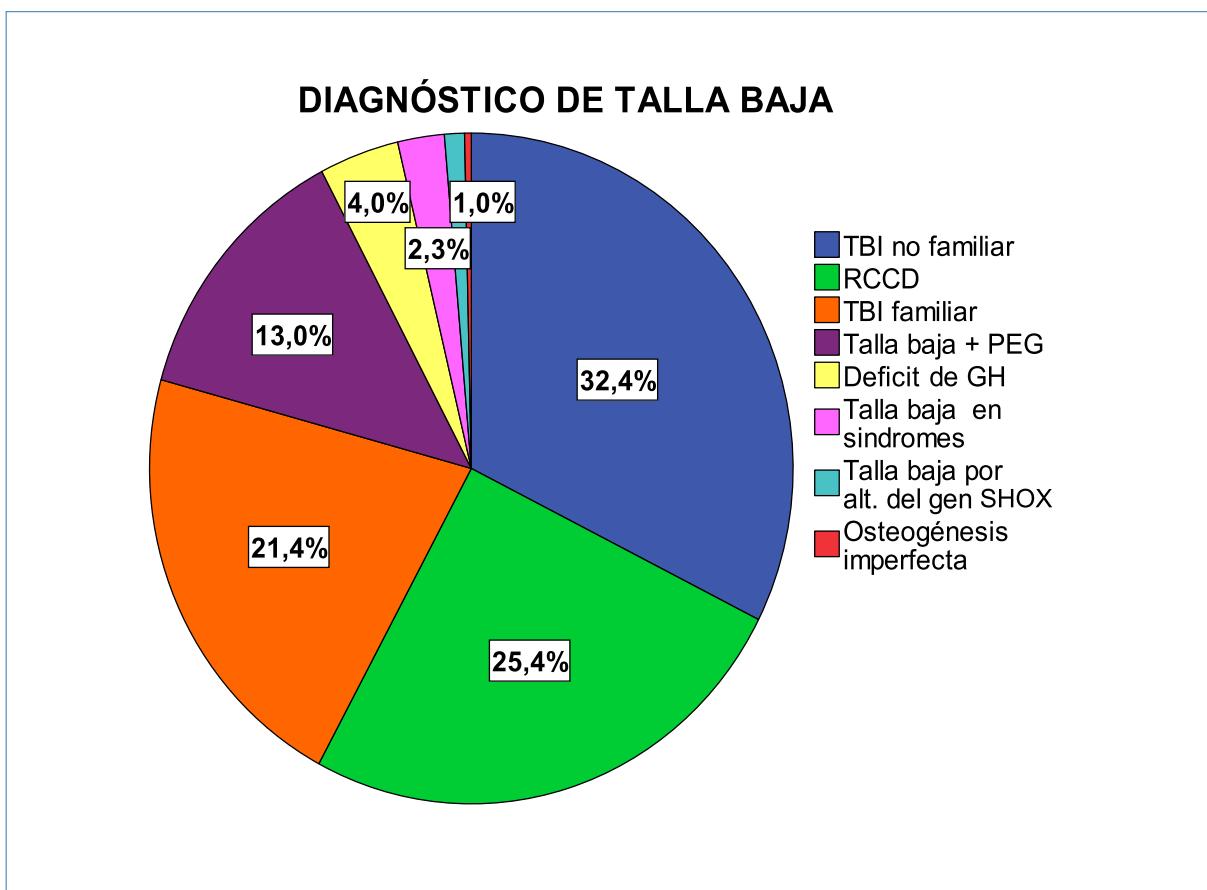
El diagnóstico más frecuente siguiendo la clasificación propuesta por la ESPE fue la talla baja idiopática (TBI) presente en el 79,2% de los casos, seguida de fallo de crecimiento primario (16,8%) y por último fallo de crecimiento secundario (4%). Tabla 1.

Por diagnóstico específico el hallazgo más frecuente fue la TBI no familiar presente en 32,4% de los casos, seguida del retraso constitucional de crecimiento y desarrollo (RCCD) 25,4%, TBI familiar 21,4%, talla baja en pequeños para la edad gestacional (PEG) 13% y déficit de hormona de crecimiento (GH) 4%. Figura 1.

Se detectaron 7 casos de talla baja asociada a síndromes, tres de los cuales presentaban Síndrome de Turner. Cuatro pacientes fueron diagnosticados de talla baja asociada a displasia ósea: tres de ellos por alteración del gen SHOX (2 mujeres y 1 varón) y otro con diagnóstico de osteogénesis imperfecta.

La edad media de primera consulta en pacientes diagnosticados de talla baja fue de $6,9 \pm 3,9$ años (mediana de 7), siendo similar en ambos sexos: varo-

Figura 1. Distribución de diagnósticos finales en pacientes con talla baja.



nes 7 +/- 4,3 años (mediana de 6) y mujeres de 6,9 +/- 3,5 años (mediana de 7).

La edad media de consulta en pacientes diagnosticados de talla baja idiopática no familiar fue de 6,7 +/- 3,8 años (mediana de 7). En pacientes diagnosticados de talla baja idiopática familiar fue de 7,3 +/- 3,6 años (mediana 7,3). Los pacientes diagnosticados de talla baja por déficit de GH presentaron una edad media algo superior 8,33 +/- 4,2 años (mediana 7,5), al igual que los diagnosticados de RCCD que fue de 8,66 +/- 2,5 años (mediana 9). Por último cabe señalar que el grupo de pacientes con talla baja con antecedente de PEG fue el que se diagnosticó a una edad menor 4,0 +/- 2,5 años (mediana 4).

La distribución de diagnósticos de talla baja por sexo se muestra en la Figura 2 y en la Tabla 2. Se apreció un predominio de varones, con una diferencia estadísticamente significativa en pacientes diagnosticados de talla baja por déficit GH ($p=0,045$) y RCCD ($p=0,003$) y en mujeres en los casos de TBI familiar ($p<0,001$). En el resto de categorías no se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexo, aunque se apreció predominio de varones en pacientes con talla baja y antecedente de PEG sin crecimiento recuperador.

De los 299 pacientes diagnosticados de talla baja recibieron tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (GH) el 14,7% del total (n=44). Tabla 3.

De los 39 pacientes diagnosticados de talla baja con antecedente de PEG, recibieron tratamiento un 55% de los pacientes (n=21), 13 de los pacientes no tratados eran menores de 4 años y el resto de los no tratados (n=4) no cumplían criterios de inicio de tratamiento por la talla media parental o por rechazo a inicio de tratamiento en 1 caso. De los 12 casos diagnosticados de déficit de GH recibieron tratamiento el 83% (n=10), los dos pacientes que figuran como no tratados fueron trasladados a otro hospital antes del inicio del tratamiento. Las 3 pacientes diagnosticadas de talla baja asociada a síndrome de Turner recibieron tratamiento con GH. En cuanto a los tres pacientes diagnosticados de alteración del gen SHOX recibieron tratamiento con GH dos. El 8% de los casos diagnosticados de TBI no familiar (n=8) fueron tratados con GH fuera de ficha técnica (señalar que en otros países como Estados Unidos la talla baja idiopática está incluida dentro de las indicaciones de tratamiento con GH), mientras que ningún caso de TBI familiar recibió tratamiento.

Tabla 2. Distribución de diagnósticos finales por sexo en pacientes con talla baja.

Diagnóstico de talla baja código ESPE	Varón	Mujer	Total	Porcentaje	Signif. estadística
1A. Fallo de crecimiento primario	29	21	50	16,2%	
1A.1. Talla baja en síndrome definido	2 28,6%	5 71,4%	7	2,4%	NS ¹
1A.2. Talla baja en PEG	26 66,7%	13 33,3%	39	13,1%	NS ¹
1A.3. Talla baja en displasias óseas	1	3	4	0,7%	NS ¹
1B. Fallo de crecimiento secundario			12	4,0%	
1B.3 Déficit de Hormona de crecimiento	10	2	12	4,0%	p 0,045
1C. Talla baja idiopática			237	79,8%	
1C.1. Talla baja idiopática familiar	24 37,5%	40 62,5%	64	21,5%	p 0,001
1C.1b. RCCD	53 69,7%	23 30,3%	76	25,6%	p 0,003
1C.2. Talla baja idiopática no familiar	49 50,5%	48 49,5%	97	32,7%	NS ¹
Total	165 55,2%	134 44,8%	299	100%	

¹NS= No significativo**Tabla 3.** Distribución de tratamientos en pacientes con talla baja.

Diagnóstico de talla baja código ESPE	Total	Tratados GHR	No tratados	Porcentaje de tratados
1A. Fallo de crecimiento primario	50	26	24	48%
1A.1. Talla baja en contexto de síndrome definido	7	3	4	42,8%
1A.2. Talla baja en PEG	39	21	18	55,3%
1A.3. Talla baja en displasias óseas	4	2	2	50%
1B. Fallo de crecimiento secundario	12	10	2	83,3%
1B.3 Déficit de Hormona de crecimiento	12	10	2	83,3%
1C. Talla baja idiopática	237	8	229	3,4%
1C.1. Talla baja idiopática familiar	64	0	64	0%
1C.1b. Retraso constitucional de crecimiento y pubertad	76	0	76	0%
1C.2. Talla baja idiopática no familiar	97	8	89	8,2
Total	299	44	254	14,7%

Discusión

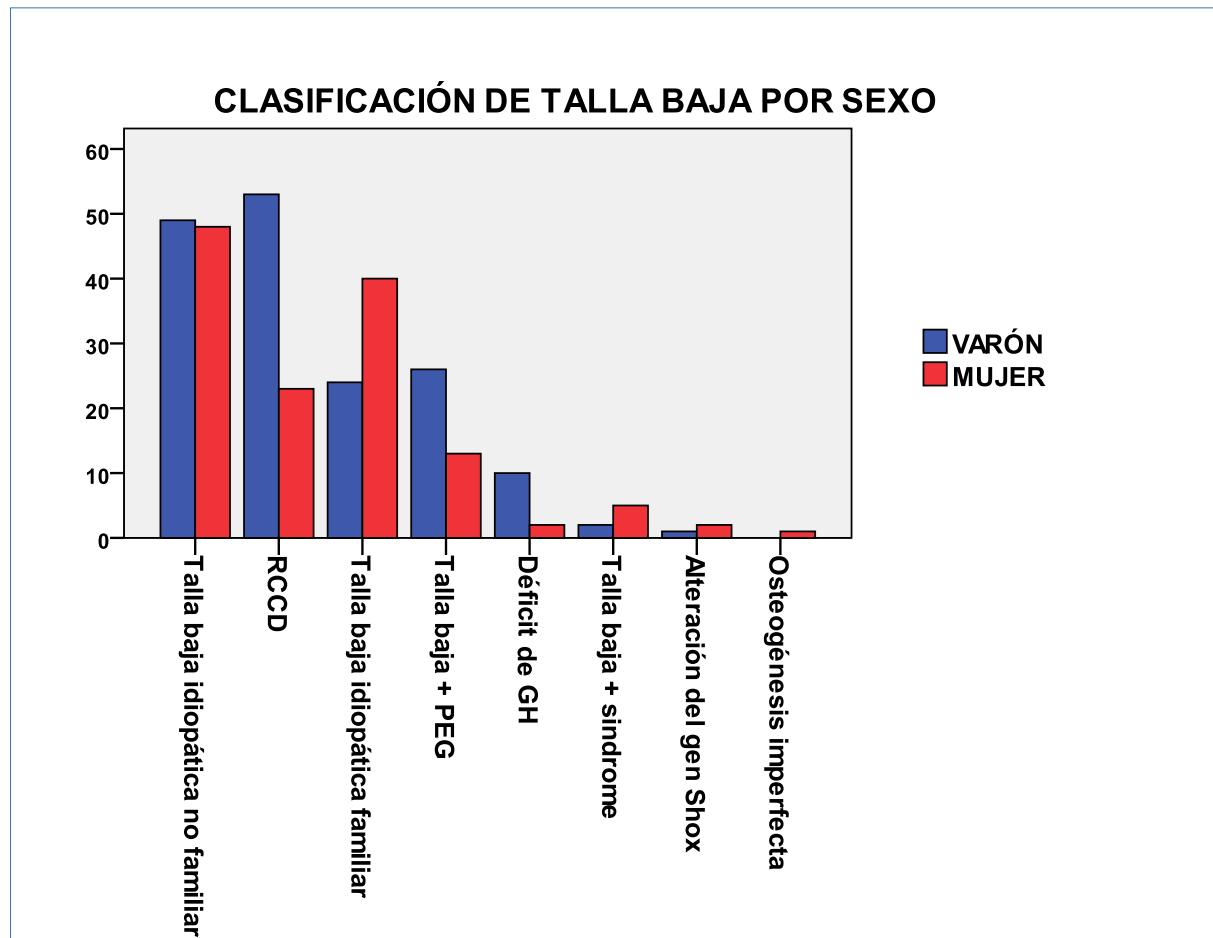
Varios estudios, al igual que el nuestro, encuentran que la talla baja es el motivo de consulta más frecuente en endocrinología pediátrica⁽¹⁻³⁾, con un leve predominio en varones⁽⁷⁻¹²⁾, siendo nuestra ratio varón/mujer 1,2, intermedia a los datos encontrados en la literatura^(1,1-1,9) (Tabla 4).

Encontramos una edad media de diagnóstico de talla baja de 6,9 +/-3,9 años, inferior a la publicada por

Majcher⁽⁷⁾ en Polonia de 10,2 +/-3,8 años, pero similar a la descrita por Sultan⁽⁹⁾ en Paquistán 6,1 +/- 3,1.

Un 79,2% de nuestros pacientes fueron diagnosticados de TBI tras realizar un estudio completo: hemograma, perfil bioquímico, estudio de hormonas tiroideas, IGF-1, IGFBP3, anticuerpos antitransglutaminasa, edad ósea, cariotipo (si sexo femenino o datos sugestivos de cromosomopatías), test de estímulo de hormona de crecimiento, estudios genéticos y metabólicos en casos seleccionados. Nuestros datos

Figura 1. Distribución de diagnósticos finales por sexo en pacientes con talla baja.



de TBI son similares a los publicados por Papadimítriou⁽⁸⁾ en Grecia (70%), pero son superiores a los encontrados por Thomsett⁽²⁾ en Australia (57%), Majcher⁽⁷⁾ en Polonia (57,9%), Sultan⁽⁹⁾ en Paquistán (38,3%) y Rodríguez⁽¹¹⁾ en Uruguay (34,2%). Dentro de los pacientes con TBI, la forma familiar supuso el 21,4% y el RCCD el 25,4%, con resultados muy parecidos a los obtenidos por Thomsett⁽²⁾ (20% y 30% respectivamente).

Es reseñable la alta frecuencia de TBI (79,2%) en nuestra casuística. En la literatura existe gran diversidad de datos de esta patología^(2, 5, 7, 10, 12, 13), posiblemente debido por un lado, a que los criterios diagnósticos pueden no ser los mismos (cada vez se van descubriendo más causas de talla baja hasta hace poco desconocidas: alteraciones del gen SHOX, alteraciones del receptor de GH...) y por otro lado, a que algunos hospitales terciarios tienen a su alcance con mayor facilidad acceso a pruebas genéticas que ayudan a concretar los diagnósticos y que están muy limitadas en hospitales secundarios, de características similares al nuestro. En 2007 fue publicado por la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society y la ESPE⁽¹⁴⁾ un artículo de consenso, con el fin de unificar criterios de diagnóstico y tratamiento de la TBI.

Hallamos una frecuencia de talla baja con antecedente de PEG de 13,1%, superior a la encontrada por Thomsett⁽²⁾ y Rodríguez⁽¹¹⁾ (6%) e inferior a la encontrada por Majcher⁽⁷⁾ (19%). Es importante remarcar que los pacientes con antecedente de PEG sin crecimiento recuperador son un grupo de pacientes que requiere especial atención, en los cuales el diagnóstico precoz e inicio de tratamiento puede tener importantes implicaciones en crecimiento, perfil metabólico y desarrollo neurocognitivo en su futura vida adulta⁽¹⁵⁾. En nuestro estudio este grupo de pacientes consultó a una edad media de 4 años.

Muy pocos de nuestros pacientes fueron diagnosticados de fallo de crecimiento secundario, lo que podría ser explicado porque con frecuencia ya han sido sometidos a pruebas complementarias de despistaje de otro tipo de patologías (digestivas, renales, respiratorias...) en atención primaria y derivados a los especialistas correspondientes en casos de hallazgos patológicos.

En un 4% de nuestros pacientes se halló déficit de hormona de crecimiento con valores muy similares a los publicados por Thomsett⁽²⁾ (5%), Sultan⁽⁹⁾ (6%), Rodríguez⁽¹¹⁾ (5.1%) y Lindsay⁽¹⁰⁾ (5%) e inferiores a los

Tabla 4. Estudios de pacientes con diagnóstico de talla baja.

	Thomsett et al.⁽²⁾ Australia	Majcher et al.⁽⁷⁾ Polonia	Papadimitriou et al.⁽⁸⁾ Grecia	Sultan et al.⁽⁹⁾ Paquistán	Rodríguez et al.⁽¹¹⁾ Uruguay	Sevilla et al.¹ Guadalajara España
Nº DE PACIENTES	2.599	1314	295	214	78	299
Edad en años	0-17	1-18		2-15		0-14
Edad media		10,2 +/- 3,8		10, 2+/-3,8		6,9 +/-3,9
Ratio Varones/Mujeres	1,7	1,5	1,2	1,9	1,1	1,2
1A. Fallo de crecimiento primario	20%	23,1%	10,1%	16,3%	16%	16,8%
1A.1. Talla baja en contexto de síndrome definido	12% (5,6% S. Turner)	4,1%	2,7%	12% (5,6% S. Turner)	10%	2,3%
1A.2. Talla baja PEG	6%	19%	5,4%	4,2%	6%	13,1%
1A.3. Talla baja en displasias óseas	2%	----	2%	6,5%		1,4%
1B.2 Alt. digestivas, respiratorias...	8%	0,3%	2%	38,4%		0%
1B.3 Déficit de GH	5%	18,7%	10%	6,1%	5,1%	4,0%
1B.7 Talla baja de origen psicosocial	3%		0,9%			
1C. Talla baja idiopática	57%	57,9%	76,1%	38,3%	34,2%	79,2%
1C.1. TBI familiar	20%	----	37,3%	15%	21,6%	21,4%
1C.1b. RCCD	30%	----	33,5%	22,4%	12,6%	25,4%
1C.2. TBI no familiar	7%	----	5%	0,9%		32,4%
No definido			2%			23,5%
Normales	7%			0,9%		
Total	100%	100%	100%		100%	100%

¹Presente estudio

obtenidos por Majcher⁽⁷⁾ (18,7%) y Papadimitriou⁽⁸⁾ (10%).

Se calcula que la incidencia de déficit de GH es de 1:4.000-1:10.000 recién nacidos vivos⁽¹⁶⁾. En un estudio realizado por Lindsay⁽¹⁰⁾ en Utah (USA) encontraron una prevalencia de déficit de GH de al menos 2,9 por cada 10.000 niños y Thomas⁽¹³⁾ en Bélgica encontró una prevalencia de déficit de GH de 1/5.600 niños. Nosotros encontramos 12 casos de déficit de GH lo que supondría una prevalencia mínima de 2,9 casos por cada 10.000 niños menores de 15 años en 2010,

igual a la descrita por Lindsay⁽¹⁰⁾ y superior a la descrita por Thomas⁽¹³⁾.

Encontramos tres casos de síndrome de Turner (1% de total), lo que supone una frecuencia inferior a los datos publicados por Thomsett⁽²⁾ (5,6%) e inferior a lo esperado por la prevalencia del síndrome de Turner en la población general que se calcula en torno a 1 cada 2.500/3.000 recién nacidas vivas⁽¹⁷⁾. Esto podría explicarse porque parte de estas pacientes se diagnosticaron por cariotipo en periodo perinatal y fueron remitidas para seguimiento a hospitales terciarios y a que

en los últimos años con la posibilidad de realización de amniocentesis en ocasiones se realizan interrupciones voluntarias del embarazo en estos casos.

De forma similar a lo publicado por otros autores^[7, 9, 10, 13] encontramos predominio de varones en los casos diagnosticados de déficit de hormona de crecimiento y de RCCD con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,05$ y $p<0,004$ respectivamente) y en mujeres en el diagnóstico de talla baja familiar con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$).

De los 299 pacientes diagnosticados de talla baja en nuestro estudio, recibieron tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (GH) el 14,7% del total (n=44), de los cuales 21 casos presentaban talla baja asociada a PEG (55% del grupo), 10 déficit de GH (83% del grupo), 3 síndrome de Turner (100% del grupo), 8 TBI no familiar (8% del grupo) y 2 alteraciones del gen SHOX (50% del grupo). Nuestro porcentaje de tratamiento es inferior a lo publicado por New^[3] en un grupo de 1.042 pacientes con talla baja de los cuales recibieron tratamiento con GHR el 33% (n=347), si bien los criterios americanos de tratamiento difieren de los europeos, ya que incluyen el tratamiento de pacientes diagnosticados de talla baja idiopática.

Conclusiones

- La talla baja es el motivo de consulta más frecuente en endocrinología pediátrica, con un leve predominio de varones. El 80% de los pacientes de nuestro estudio presentó alguna forma de talla baja idiopática. Los varones fueron diagnosticados con mayor frecuencia de retraso constitucional de crecimiento y pubertad y de déficit de hormona de crecimiento y las mujeres de talla baja idiopática familiar.
- Consideramos que la realización de registros de práctica médica, utilizando códigos diagnósticos concretos, puede ser de gran utilidad para comparar frecuencia de patologías entre áreas y su modificación en el tiempo, con el fin de facilitar la planificación y el diseño de programas encaminados a la correcta adecuación de recursos.

Referencias Bibliográficas

- Rapaport R. Pediatric endocrinology. Preface. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012;41(4):xv-xvi.
- Thomsett MJ. The spectrum of clinical paediatric endocrinology: 28 years of referrals to an individual consultant. J Paediatr Child Health. 2010;46(6):304-9.
- New MI, Obeid J, Wilson RC, Cabrera MS, Goseco A, Macapagal MC, et al. Profile of the pediatric endocrine clinic at New York-Presbyterian Hospital, New York Weill Cornell Center. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(12):4444-9.
- Voss LD, Mulligan J, Betts PR, Wilkin TJ. Poor growth in school entrants as an index of organic disease: the Wessex growth study. BMJ. 1992;305(6866):1400-2.
- Wit JM, Ranke MB, Kelkar C. ESPE Classification of paediatric Endocrine Diagnoses. Horm Res Paediatr. 2007;68, Suppl 2, Nov 2007:I-IX.
- Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Disponible en: http://www.seep.es/privado/documentos/Publicaciones/Estudios_Españoles_de_Crecimiento_2010.pdf.
- Majcher A, Bielecka-Jasiocha J, Pyrzak B. [Analysis of reasons of short stature in own material]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2009;15(3):152-6.
- Papadimitriou A, Douros K, Papadimitriou DT, Kleanthous K, Karapanou O, Fretzayas A. Characteristics of the short children referred to an academic paediatric endocrine clinic in Greece. J Paediatr Child Health. 2012;48(3):263-7.
- Sultan M, Afzal M, Qureshi SM, Aziz S, Lutfullah M, Khan SA, et al. Etiology of short stature in children. J Coll Physicians Surg Pak. 2008;18(8):493-7.
- Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr. 1994;125(1):29-35.
- Rodríguez M, Lang R, Lucas J, Méndez V. Estudio prospectivo de un grupo de niños con talla baja o disminución de la velocidad de crecimiento, o ambas. Rev Med Uruguay. 2005;21:49-58.
- Carrascosa A, Fernandez Longas A, Gracia Bouthelier R, Lopez Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R. [Idiopathic short stature. A literature review and update]. An Pediatr (Barc). 2011;75(3):204 e1-11.
- Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. Eur J Endocrinol. 2004 Jul;151(1):67-72. Epub 2004/07/14.

14. 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(11):4210-7.
15. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johansson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):804-10.
16. Pozo Roman J. Hipocrecimientos. *Pediatr Integral* 2007. 2007;XI:487-504.
17. Barreda Bonis A, González Casado I, Gracia Bouthelier R. *Protocolos de endocrinología. Síndrome de Turner. Endocrinología.* Exlibris; 2011. 218:27 p.

Niveles de vitamina D al final de la estación invernal en una población escolar sana

Vitamin D levels in healthy scholars at the end of the winter season

Pablo Ruiz-Ocaña¹, Cristina Carrasco-Fernández², Nuria Zopeque-García², Ana Sáez-Benito², José Pedro Novalbos-Ruiz³, Alfonso María Lechuga-Sancho⁴

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz (España)

² Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz (España)

³ Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz.. Cádiz (España)

⁴ Servicio de Pediatría. Departamento Materno Infantil y Radiología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. Cádiz (España)

Resumen

Introducción: la dieta aporta un 10% de los requerimientos diarios de vitamina D (VitD), y la exposición a la radiación UV-B el 90%, que puede estar muy disminuida en invierno. Los pacientes con obesidad y con resistencia insulínica se consideran población de riesgo de padecer insuficiencia de VitD. Objetivo: estudiar los niveles de 25(OH)VitD en una población escolar con edades entre 10 y 14 años y su relación con edad, sexo, grado de desarrollo puberal y estado nutricional. Pacientes y Métodos: estudiamos 146 niños (86 niños/60 niñas) de 10 a 14 años, con una exposición solar diaria estimada como adecuada, sin uso de filtros solares los tres meses previos al estudio, y sin suplementación de VitD. Los niveles de VitD se determinaron por quimioluminiscencia al final de la temporada invernal. Resultados: encontramos niveles insuficientes de VitD en el 45,2% de la muestra. En nuestra población, encontramos un mayor riesgo de niveles insuficientes en las niñas ($p=0,028$), en los puberales frente a los prepúberales ($p=0,009$), y a mayor IMC ($p=0,027$), porcentaje de Masa Grasa ($p=0,015$), y resistencia insulínica estimada por el iHOMA ($p=0,000$). Conclusiones: la prevalencia de niveles insuficientes

de VitD en nuestra población es del 45,2%. Las niñas en edad puberal y con un mayor índice de masa corporal son la población de mayor riesgo de déficit, y sobre la que más debería incidirse para la planificación de estrategias de cribado, consejo nutricional y suplementación vitamínica.

Palabras clave: vitamina D, infancia, factores de riesgo.

Abstract

Introduction: Diet provides approximately 10% of Vitamin D (VD) daily requirements, while exposure to UV-B Light provides 90%. UV-B light exposure might be limited during the winter season. Obese and insulin resistant patients are also considered at risk of VD deficiency.

Aim: To study 25(OH)VitD levels in a healthy population at childhood, with ages ranging from 10 to 14, and its relation with age, gender, pubertal development and nutritional status.

Patients and Methods: We studied 146 children (86 boys), with ages between 10-14, an estimated adequate sun exposure without use of solar protection on the three months previous to the study, and with no VitD supplementation. 25(OH)VitD levels were determined by chemiluminescence, at the end of the winter season.

Results: We found insufficient levels of VitD in 45,2% of our sample. We found an increased risk of VitD in-

Correspondencia:

Alfonso María Lechuga-Sancho, Servicio de Pediatría.
Departamento Materno Infantil y Radiología, Hospital Universitario Puerta del Mar. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz, Av. Ana de Viya 21, 11009, Cádiz, España, Tel: 956002700
E-mail: alfonso.lechuga@uca.es

sufficient levels in girls ($p=0,028$), in pubertal versus prepubertal children ($p=0,009$), and in relation to BMI ($p=0,027$), % Fat Mass ($p=0,015$), and Insulin resistance, as estimated by HOMA index ($p=0,000$).

Conclusions: The prevalence of insufficient VitD levels in our population is 45,2%. Girls in pubertal development and with an increased BMI are the most vulnerable population, and this should be considered at the time of designing screening strategies, nutritional education and vitamin supplementation.

Keys Words: *vitamin D, childhood, risk factors.*

Introducción

La vitamina D (VitD) es una prohormona que interviene en la homeostasis del calcio y la consecución y mantenimiento de una adecuada matriz mineral ósea. Se han encontrado descripciones clínicas de enfermedades relacionadas con ésta, como el raquitismo, que datan de siglo XVII⁽¹⁾. Hoy vamos conociendo nuevas implicaciones funcionales de la VitD en procesos de muy diversa naturaleza como procesos oncológicos (de colon⁽²⁾, mama⁽³⁾, próstata⁽⁴⁾), patología autoinmune (incluyendo diabetes mellitus tipo 1⁽⁵⁾, esclerosis múltiple⁽⁶⁾, artritis reumatoide⁽⁷⁾ y enteropatía inflamatoria⁽⁸⁾), patología respiratoria⁽⁹⁾, infecciosa, psiquiátrica⁽¹⁰⁾ y de riesgo cardiovascular⁽¹¹⁾ (hipertensión⁽¹²⁾, hipertrigliceridemia⁽¹³⁾ y diabetes tipo 2⁽¹⁴⁾). Estos nuevos conocimientos han aumentando el interés por ésta en los últimos años⁽¹⁵⁾.

La VitD es una vitamina liposoluble, que se puede adquirir tanto de forma exógena (aporte nutricional de alimentos ricos en ella), como endógena (a través de su síntesis cutánea, estimulada por la exposición solar). La VitD2 (ergocalciferol) procede de la dieta, siendo su absorción yeyuno-duodenal. La VitD3 (colecalciferol), es metabólicamente más activa que la anterior, y de síntesis endógena en la piel como efecto de la radiación ultravioleta B (R-UVB) sobre su precursor, el 7-dehidrocolesterol, que se transformará en previtamina D3 y, a su vez, en VitD3 por acción de la acción térmica. Esta Vitamina D, unida su proteína fijadora, habrá de sufrir una serie de procesos para ser metabólicamente activa. Una primera hidroxilación hepática, produciendo 25(OH)VitD (o calcidiol) y una segunda, mayormente en el riñón, dando lugar al 1,25 (OH) alfaVitD (o calcitriol). Esta segunda, aunque con una concentración 1.000 veces menor a la anterior, es la forma más activa, para la que existen receptores celulares en más de 30 tejidos del organismo⁽⁸⁾. La 25(OH) VitD es la forma circulante más abundante y el mejor indicador de los niveles de VitD.

No existe aún un consenso unánime en cuanto a los niveles normales de VitD, y si bien existe un cierto

acuerdo en cuanto a los grupos de riesgo de déficit, aún no existen unas recomendaciones universalmente aceptadas a propósito del cribado del déficit y los objetivos de tratamiento^(16,17,18). Por una parte, se ha encontrado en niñas escandinavas, que aquellas con unos niveles de VitD inferiores a 15 ng/ml, tienen mayor riesgo de afectación de la densidad mineral ósea, por lo que estos autores recomiendan tomar la cifra < 15 ng/ml como indicador de deficiencia de VitD⁽¹⁹⁾. Por otra parte, se han descrito raquitismos carenciales en niños de raza negra con niveles de VitD < 18 ng/ml, y una elevación de las cifras de fosfatasa alcalina en niños con niveles < 20 ng/ml, por lo que este grupo recomienda considerar como insuficientes valores de VitD inferiores a 20 ng/ml⁽²⁰⁾. Por tanto, no existe aún un criterio unánime para definir el déficit de VitD.

Mientras que la dieta aporta apenas un 10% de los requerimientos de VitD, la síntesis endógena, estimulada por R-UVB aporta la mayoría (90%) de los requerimientos diarios de VitD⁽²¹⁾. Los factores a considerar en cuanto a la exposición a R-UVB necesaria, son la longitud de onda de estos rayos, la densidad de melanina de la piel⁽⁸⁾ y el tiempo de exposición para conseguir la dosis de eritema mínima (DEM), a fin de obtener una adecuada síntesis de VitD. Estos rayos UVB, deben tener una longitud de onda entre 290 y 315 nm, siendo entre las 10:00 h y las 15:00h del día las horas de mejor incidencia de éstos⁽²²⁾. El tiempo necesario de exposición es de 4-10 minutos sobre al menos el 30% de la superficie corporal, suficiente para alcanzar la DEM, que generaría 1.000 UI de VitD.

En el hemisferio Norte⁽²³⁾, entre los 35° y los 37° de latitud Norte, la cantidad de fotones UVB que inciden en los meses de invierno disminuyen de un 80-100%, alcanzando su nadir en los meses de febrero y marzo. Esto es debido al ángulo oblicuo al que la luz solar alcanza la atmósfera, que obliga a recorrer un mayor trayecto a través de ésta y la capa de ozono, perdiéndose fotones por absorción y dispersión⁽²⁴⁾. Esta disminución se puede ver acentuada además por el uso de filtros solares⁽²⁵⁾, por el tiempo nublado y por la contaminación industrial⁽²⁶⁾, que aumentan el riesgo de déficit de VitD. Además, se ha descrito como factor de riesgo en nuestro medio, los fototipos protectores raciales y étnicos⁽²⁷⁾.

La ciudad de Cádiz, situada en el extremo suroccidental de España a una latitud de 36°32'01"Norte, posee clima mediterráneo oceánico de la costa atlántica. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), la ciudad de Cádiz tiene una alta exposición a la luz del Sol, habiendo recibido en el año 2011, 3194 horas de luz solar (Agencia Estatal de Meteorología, www.ine.es), (tabla 1).

En sujetos obesos se ha descrito un descenso del 5% de las cifras de VitD por cada aumento en 1% del Índice de Masa Corporal (IMC)⁽²⁸⁾. Teniendo en cuenta la

Tabla 1. Horas de sol provincia de Cádiz 2011 (Fuente: Sitio web del INE: www.ine.es).

Mes del año	2011 -Horas de sol por mes
Enero	146
Febrero	224
Marzo	239
Abril	242
Mayo	294
Junio	376
Julio	382
Agosto	332
Septiembre	293
Octubre	278
Noviembre	190
Diciembre	199
Total	3.194 horas /año 2011

prevalencia actual del sobrepeso y obesidad infantil en Cádiz, (que llega a cifras de hasta el 28,65%⁽²⁹⁾), la conocida relación entre la obesidad infantil y los valores plasmáticos bajos de VitD^(28,30,31,32), nos propusimos explorar los niveles de VitD en una población escolar sana de nuestra ciudad, con una alta exposición solar, en la que no encontramos fototipos extremos, en el momento de mayor riesgo de déficit de vitamina D; el final de la estación invernal. Por otra parte, puesto que el desarrollo puberal es un momento clave en la adquisición de la masa mineral ósea, especialmente en la mujer^(19,33,34) y que en ésta aumenta la masa grasa en esta etapa, nos propusimos analizar específicamente el riesgo de deficiencia en este grupo.

Objetivos

Nos propusimos estudiar los niveles de 25(OH)VitD en el mes de marzo en una ciudad situada a 36° N, a una población escolar con edades comprendidas entre los 10 y los 14 años, con un descanso diario a media mañana de 30 minutos, en relación a los niveles recomendados. Secundariamente, quisimos estudiar la relación entre el grado de desarrollo puberal y los niveles de VitD, y analizar la relación entre el estado nutricional, y los niveles de VitD.

Material y Métodos

- Población de estudio: Estudiamos 146 niños (86 niños y 60 niñas) de edades comprendidas entre 10 y 14 años, cuyos tutores legales prestaron su consentimiento informado para la participación en el estudio. La evaluación antropométrica y las extracciones se realizaron en marzo, al final de la estación invernal. Se excluyeron aquellos que empleaban filtros solares o

habían recibido suplementos farmacológicos de VitD en los últimos tres meses, los fototipos extremos, y aquellos con patología y/o terapia crónica como anti-epilépticos y corticoides.

- Antropometría: Registramos la talla, peso, Índice de Masa Corporal (IMC), en valores absolutos, relativizando al percentil 50 para su edad y sexo (IMCr), y el Z score, tomando como referencia el estudio español de crecimiento⁽³⁵⁾. Registramos también el perímetro abdominal, el % de masa grasa y estadio puberal (índice de Tanner; siendo el grado I prepupal, y el grado V el desarrollo puberal completo)^(36,37). Para esto utilizamos un tallímetro Seca 206 y una báscula-impendanciómetro Tanita.

- Pruebas de laboratorio: Determinamos parámetros de metabolismo hidrocarbonado, lipídico y del metabolismo fosfo-cálcico, y los niveles de 25(OH)VitD. Las determinaciones analíticas se hicieron por los métodos habituales (colorimetría y ECLIA) en plataformas analíticas C-711 y E-170 de Roche Diagnostics. La vitD se determinó por quimioluminiscencia en un sistema Liaison. La resistencia insulínica se expresó mediante el índice HOMA, empleando la siguiente fórmula: (glucosa basal [mmol/l] × insulina basal [U/ml]) / 22,5. Las muestras se analizaron en el mismo día de la extracción, en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Puerta del Mar. Clasificamos los niveles de VitD tomando como referencia los rangos en las recomendaciones de la Sociedad Lawson-Wilkins de Endocrinología pediátrica (tabla 2).

- Análisis estadístico: Utilizamos el paquete estadístico SPSS en su versión 16.1 para el análisis estadístico de los datos. Expresamos las variables cualitativas como número y porcentaje, y las variables cuantitativas como media y desviación estándar. Comparamos las variables cualitativas mediante el test de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher si uno de los valores era inferior a 5. Las variables cuantitativas se compararon mediante la t de Student, o ANOVA de una vía seguido del análisis de Scheffé cuando se comparaban más de dos grupos. Las correlaciones se estudiaron aplicando los coeficientes de Pearson o de Spearman según correspondiese a la distribución de la variable. Con el fin de estudiar el peso de las distintas variables influyentes en los niveles de vitamina D, realizamos una regresión lineal simple. El nivel de significación estadística previamente establecido fue del 95% ($p < 0,05$).

Resultados

Del total de 146 niños estudiados (59,5% varones), 66 (el 45,2%) presentaron niveles de VitD considerados al menos como insuficientes (figura 1), esto es, agrupando los pacientes con deficiencia grave, deficiencia e insuficientes. Hay menos niñas con valores conside-

Tabla 2. Estado de VD en relación con niveles de 25(OH)VD (Tomado de Misra et al.)

Situación de VD	Niveles 25(OH)VD (ng/ml)
Deficiencia grave	≤ 5 ng/ml
Deficiencia	≤ 15 ng/ml
Insuficiencia	15 – 20 ng/ml
Suficiencia	20 – 100 ng/ml
Exceso	> 100 ng/ml
Intoxicación	> 150 ng/ml

rados como “suficientes” que niños, y más niñas con “insuficiencia” (56,7%) que niños (37,2%) ($p=0,028$).

Los sujetos que ya habían comenzado su desarrollo puberal ($n= 118$), presentaron niveles significativamente más bajos de VitD que los prepúberales ($p=0,009$), (figura 2).

Resumimos las características de nuestra muestra en cuanto a IMC (Z-score), % de masa grasa corporal e iHOMA, según su distribución por sexo y estado puberal, en la tabla 3.

Al analizar estratificando el grado de desarrollo puberal, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de desarrollo puberal. Sin embargo, al analizar diferencialmente los sujetos según el sexo, mientras que en los varones no encontramos diferencias estadísticamente significativas según el grado de desarrollo (ANOVA, $p=0,528$) (figura 3A), en las mujeres sí que existe, entre aquellas que se encontraban en los primeros dos estadios de desarrollo puberal, y las que ya habían alcanzado la madurez sexual, siendo los niveles de 25 (OH) VitD menores en estas últimas ($p=0,000$ con respecto a las niñas de Tanner I y $p=0,038$ con respecto a las niñas en Tanner II) (figura 3B). Mientras que en los varones no se encontró correlación entre el grado de desarrollo puberal y los niveles de 25 (OH) VitD (Pearson -0,14; $p=0,194$), en las niñas esta correlación es negativa y muy significativa (Pearson -0,53; $p<0,001$), lo que indica que en la mujer, conforme avanza el estadio puberal, existe un mayor riesgo de déficit de VitD (figura 4). La masa grasa también presenta correlaciones significativas con el estadio puberal. En este caso, también encontramos una correlación significativa en los varones, si bien en ellos la relación es inversa (Pearson -0,29; $p=0,0075$), mientras que en las niñas es directa y más fuerte (Pearson 0,47; $p=0,0002$). No encontramos correlación estadísticamente significativa entre el % de masa grasa y los niveles de VitD, ni en los varones (Pearson -0,20; $p=0,067$), ni en las niñas (Pearson -0,17; $p=0,202$).

Los niveles de 25(OH)VitD, presentaron una relación inversa con el índice de masa corporal relativo (Pearson -0,207; $p=0,027$), y con el % de masa grasa (Pearson -0,186; $p=0,015$). Sin embargo, esta significación estadística se pierde al analizar por separado por género, de modo que no encontramos correlación estadísticamente significativa entre el % de masa grasa y los niveles de VitD, ni en los varones (Pearson -0,20; $p=0,067$), ni en las niñas (Pearson -0,17; $p=0,202$) por separado. La resistencia insulínica (medida como índice HOMA), también mostró una correlación estadísticamente significativa con los niveles de VitD, de forma que aquellos sujetos con mayor resistencia insulínica, presentaban unos niveles menores de 25(OH) VitD (Pearson -0,365; $p<0,000$) (figura 5). Sin embargo, el iHOMA no se correlacionó de manera significativa con el grado de desarrollo puberal, ni en niños (Pearson 0,177; $p<0,107$), ni en niñas (Pearson 0,218; $p<0,103$).

Al incluir las variables influyentes en un modelo de regresión lineal (edad, sexo, estadio de Tanner como medida del grado de desarrollo puberal, el % de masa grasa, el padecer sobrepeso/obesidad y el índice HOMA), logramos explicar el 71,8% de la variabilidad de los niveles de 25(OH)VitD, siendo únicamente la edad, el sexo y el iHOMA, las variables que mostraban una relación estadísticamente significativa en el modelo.

Discusión

En los últimos años ha aumentado de manera importante el número de publicaciones que tratan aspectos del metabolismo de la VitD. A pesar de la demostrada importancia de una adecuada homeostasis de ésta, las recomendaciones a propósito de su suplementación dietética o farmacológica aún son motivo de debate y se actualizan continuamente. Así, de las recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría del 2008, de suplementar con 400 UI de VitD a la población pediátrica⁽³⁸⁾, se pasó en el 2010, a recomen-

Figura 1. Porcentaje de niños y niñas con niveles suficientes ($> 20 \text{ ng/ml}$ - Barras blancas), e insuficientes ($< 20 \text{ ng/ml}$ - Barras negras), de 25 (OH) VitD. * $p < 0,05$.

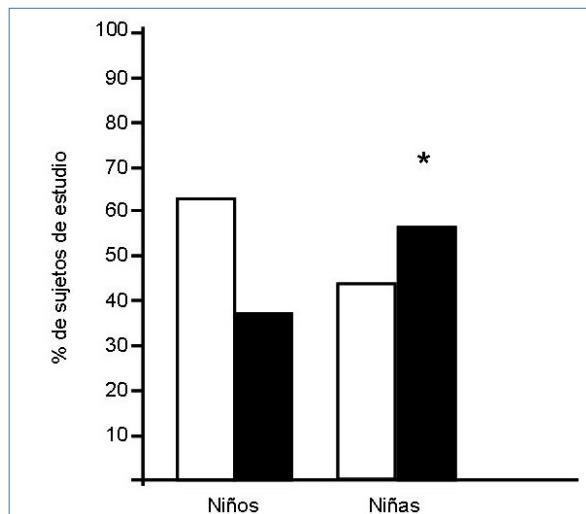


Figura 2. Niveles de 25 (OH) VitD en ng/ml en sujetos prepuberales vs. puberales. * $p=0,009$.

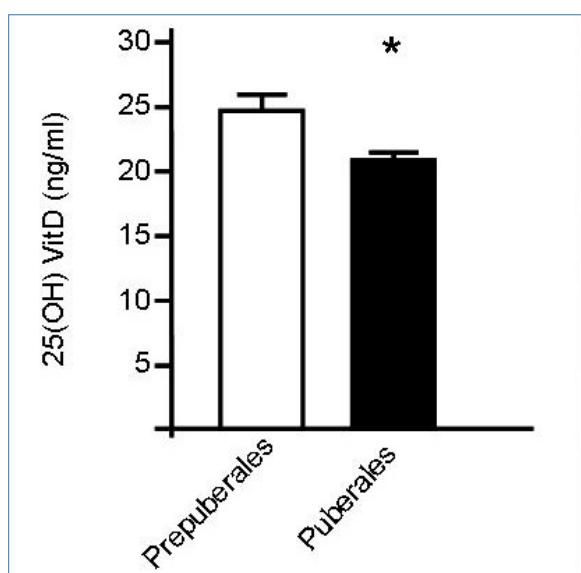


Tabla 3. Características de la muestra estudiada, en cuanto a la distribución por sexo y estadio puberal (según Tanner). Los símbolos señalan los grupos entre los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas de cada variable (* $p < 0,05$ entre las niñas en Tanner V y los niños en Tanner V; † $p < 0,05$ entre las niñas en Tanner II y las de Tanner V; ‡ $p < 0,05$ entre las niñas en Tanner V y los niños en Tanner IV).

	Niños					p
Tanner	I	II	III	IV	V	
N	19	20	22	14	11	
IMC(SDS)	0.36	0.19	0.11	0.35	-0.11	
iHOMA	1.744	2.217	3.598	3.439	2.451	
% Masa Grasa	21.21	20.20	19.71	16.97 ‡	13.45 *	
	Niñas					
Tanner	I	II	III	IV	V	
N	5	16	11	4	21	
IMC(SDS)	-0.39	-0.53	0.01	-0.66	0.026	ns
iHOMA	1.376	2.063	2.456	2.463	3.317	ns
% Masa Grasa	16.84	16.30 †	22.33	21.18	25.65 *‡	0,002

Figura 3. Niveles de 25 OH VitD (ng/ml), según el estadio puberal de Tanner (I-V), en (A) varones y (B) mujeres. Las barras blancas se corresponden con los prepuberales y las barras negras con los puberales. * $p < 0,05$.

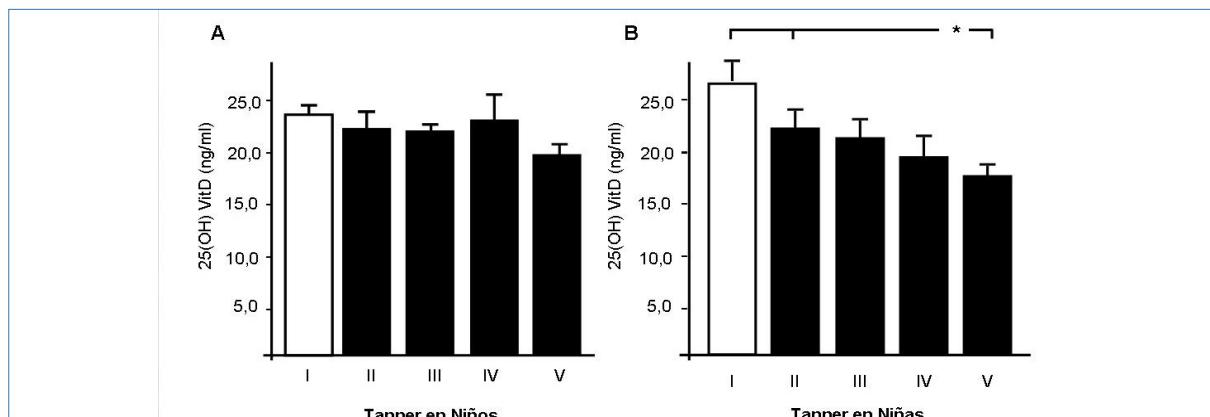


Figura 4. Gráfico de dispersión mostrando los valores de 25(OH) VitD (ng/ml), en los distintos estadios de Tanner en los varones y las niñas.

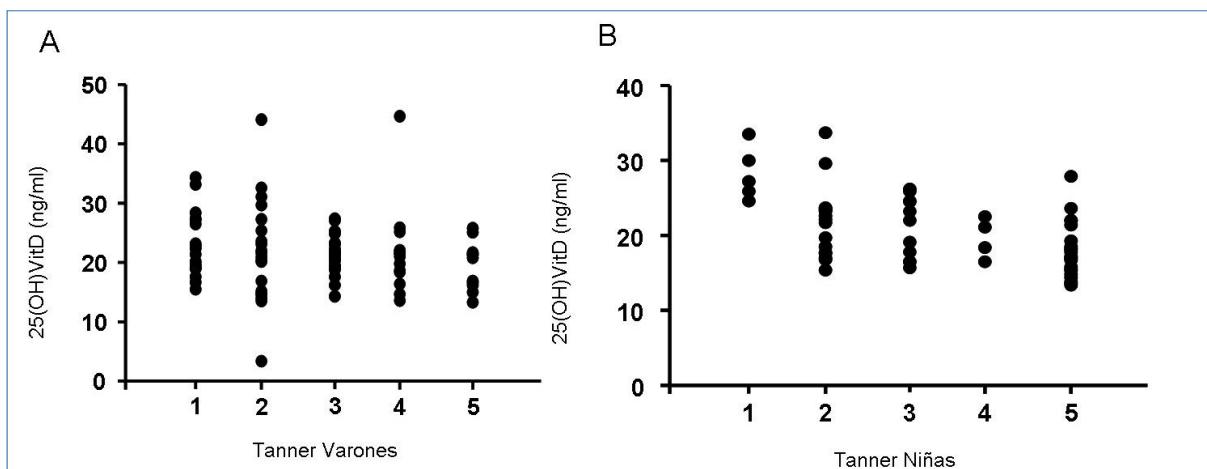
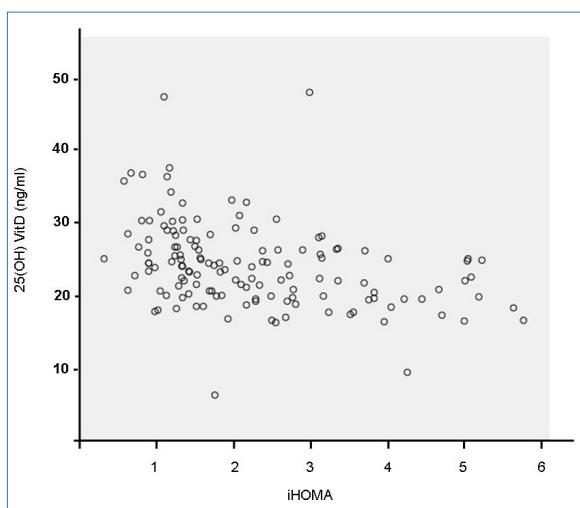


Figura 5. Gráfico de dispersión representando la correlación entre 25(OH) VitD (ng/ml) y el índice HOMA.



dar 600 UI/día para mayores de 1 año, según el Institute Of Medicine⁽³⁹⁾. Estas últimas son las que la Asociación Española de Pediatría recomienda también en su reciente documento de posicionamiento con respecto a la suplementación con VitD⁽¹⁶⁾.

El principal objetivo de este estudio era el de estudiar la prevalencia de niveles de VitD por debajo de los niveles recomendados en una población infantil sana (sin excluir aquellos con sobrepeso/obesidad), en la época del año de mayor riesgo, (final del invierno). Encontramos una proporción de niños que presentan niveles insuficientes (menores a 20 ng/ml), del 45,2% del total de la muestra, lo que se considera como una alta prevalencia de niveles deficitarios. Esto es a pesar de, ser niños aparentemente sanos y sin enfermedades agudas o crónicas que pudieran comprometer los depósitos de VD, y en una ciudad considerada como de “alta exposición a la luz del sol”. Así pues, poco más de la mitad de nuestra población presenta niveles aceptados como adecuados.

La prevalencia encontrada está dentro de lo que cabría esperar según publicaciones anteriores, tanto de países con muy diferente grado de exposición solar y fototipos, en los que oscilan entre el 32,3% y el 68,8%^(40,41,42,43), como en nuestro país⁽⁴⁴⁾ donde se ha descrito una prevalencia del 51%, y recientemente, discriminando entre niños con sobrepeso/obesidad, en los que se ha encontrado una tasa de niveles insuficientes del 58,3%⁽³²⁾.

Dada la relación de la síntesis de VitD con la exposición solar, puede no ser infrecuente una relajación en la aplicación de estas recomendaciones o en la adhesión a las prescripciones en regiones con una elevada exposición solar, independientemente de su latitud y su impacto en radiación. Si bien no nos proponíamos en nuestro trabajo, analizar el nivel de seguimiento de estas recomendaciones, (pues los niños que hubieran recibido suplementación con Vit D en los últimos tres meses eran excluidos del estudio), podemos decir que no hubo que excluir ninguno de los candidatos por este motivo, lo que únicamente sugiere que el seguimiento de esta recomendación no está muy extendido en la ciudad de Cádiz, posiblemente por la creencia de que la exposición a la luz solar debiera ser suficiente, como hemos apuntado.

La asociación entre obesidad y niveles de VitD ha sido ampliamente estudiada, como documentamos en la introducción, y como explicación se propone que la masa grasa ejerce como si de un “pozo metabólico” se tratara, reduciendo la biodisponibilidad de la VitD y su transformación a 25(OH)VitD. Del mismo modo, está descrita ya también la relación entre la resistencia insulínica y el riesgo de déficit de VitD. Llama la atención pues, que siendo el desarrollo puberal una etapa en la que aumenta la resistencia insulínica, y el depósito de masa grasa (especialmente en la mujer), no haya sido descrita aún una relación entre grado de desarrollo puberal y los niveles de VitD. En nuestra muestra, hemos encontrado una correlación inversa

muy significativa entre el estadio de Tanner y los niveles de VitD en las niñas. Esta correlación no puede explicarse por el incremento del iHOMA, pues no hemos encontrado un aumento significativo de éste con el grado de desarrollo, ni hemos evidenciado una correlación significativa entre ambas variables. Sí que podría argumentarse que esta relación sea debida más bien al incremento de masa grasa, pues éste también se correlaciona con los estadios de Tanner. Sin embargo hay dos datos que van en contra de este argumento; en primer lugar, en los varones la masa grasa va disminuyendo significativamente con el grado de desarrollo puberal, sin asociarse esto a una asociación con los niveles de VitD, y en segundo lugar, no hemos encontrado una correlación significativa entre los niveles de masa grasa corporal y los de VitD, ni en varones ni en niñas. Por tanto, el estadio de Tanner debemos considerar como una variable independiente que influye en el riesgo de déficit de VitD en la mujer. En cualquier caso, no podemos descartar del todo que la relación entre los niveles de VitD y los valores absolutos de iHOMA pueda ser debida a un efecto de colinealidad, pues los valores de VitD varían con la edad y estadio puberal, al igual que los valores de HOMA, por lo que este hecho debe ser interpretado con cautela.

En los varones sin embargo, no hemos encontrado una correlación significativa entre los niveles de VitD y el grado de desarrollo puberal, y sin embargo sí presentan una correlación negativa entre el grado de desarrollo puberal y la masa grasa. Tampoco en ellos hemos encontrado una asociación entre el grado de desarrollo y el iHOMA.

Creemos que merece una especial atención la relación encontrada entre niveles deficitarios de vitamina D con el sexo femenino y el desarrollo puberal, pues es la pubertad el momento en que la mujer adquiere el pico de su masa ósea, que ya va a ir paulatinamente descendiendo en adelante a lo largo de su vida⁽³⁴⁾. Este es pues un momento crítico, que a la luz de nuestros resultados (una tasa de niveles insuficientes del 80,9% en las niñas con Tanner V), debiera ser motivo de screening para asegurar unos niveles suficientes de VitD en esta época de la vida, especialmente en la mujer.

Una limitación importante de nuestro estudio, además de tratarse de un estudio transversal, es la falta de encuesta dietética en la población estudiada. Sin embargo, estudios anteriores del grupo han encontrado en una población más amplia también en la ciudad de Cádiz, una ingesta de pescado inferior a las recomendaciones diarias en el 50% de la población encuestada (más de 1.500 niños), y que hasta el 25% no llega a las recomendaciones mínimas de lácteos⁽⁴⁵⁾. Al ser fuentes de Vitamina D, esta menor ingesta podría contribuir a unos depósitos insuficientes de vitamina D en este periodo invernal. En cualquier caso, se ha mostrado más efectivo para alcanzar unos niveles su-

ficientes de VitD, su suplementación farmacológica, que la educación nutricional específicamente dirigida a evitar el déficit⁽⁴⁶⁾, lo que sugiere que esta población de niñas en desarrollo puberal a las que se encuentren niveles deficitarios de VitD, debe recibir suplementación farmacológica, como recomienda la AEP⁽¹⁶⁾, al menos durante el invierno.

Conclusiones

La prevalencia de niveles insuficientes de VitD en nuestra población es del 45,2%, lo que es una alta prevalencia de déficit. Los factores que se asocian a unos niveles más bajos de VitD en nuestra población son el sexo femenino, la edad, el desarrollo puberal, la masa grasa, el IMC y el iHOMA, a pesar de una adecuada exposición solar. Hasta el 80,9% de las niñas que habían alcanzado la maduración sexual completa, presentan niveles insuficientes de VitD, siendo este el grupo de mayor riesgo. Nuestros resultados sugieren que se debe buscar específicamente el déficit de VitD en las niñas puberales, para poder tratarlo lo antes posible, o incluso prevenirlo.

Consideraciones finales

Conocer los factores asociados al déficit de VitD en la población infantil, puede sernos de utilidad en la planificación de estrategias preventivas, de consejo nutricional y de suplementación vitamínica a la población general, así como de screening detección precoz y tratamiento, en la población de riesgo. Estos datos podrían tener una especial relevancia clínica en niñas puberales, que se encuentran en la edad de adquisición de masa mineral ósea.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la colaboración desinteresada del equipo de enfermería que nos ayudó con las extracciones y el manejo de las muestras, necesarias para este trabajo, Pilar y Nieves merecen una mención especial. Así mismo, nos gustaría agradecer la colaboración del colegio San Felipe Neri, de Cádiz, que siempre está dispuesto a colaborar, facilitándonos nuestra labor de forma que también es digna de mención. Por último, nos gustaría también agradecer a la Dra. MªÁngeles Bailén, directora de la Unidad de Gestión de Análisis Clínicos la colaboración silenciosa pero necesaria.

Referencias Bibliográficas

1. Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the «discovery» of rickets. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1998;78(2):F154-155.

2. Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng CC, Chen TC, Holt PR, et al. 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet.* 2001;357(9269):1673-4.
3. Grant WB. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. *Cancer.* 2002;94(1):272-81.
4. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, Lumme S, Jellum E, Hallmans G, et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2004;108(1):104-8.
5. Hyppönen E, Lääärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358(9292):1500-3.
6. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296(23):2832-8.
7. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):72-7.
8. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122(2):398-417.
9. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DYM. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(5):995-1000.
10. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jõnes P, Järvelin M-R, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res.* 2004;67(2-3):237-45.
11. Muldowney S, Kiely M. Vitamin D and cardiometabolic health: a review of the evidence. *Nutr Rev.* 2010;1-20.
12. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(11):1599-608.
13. Rodríguez-Rodríguez E, Ortega RM, González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM. Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. *Eur J Nutr.* 2011;50(5):373-8.
14. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(9):1005-15.
15. Infante Pina D, Yeste Fernandez D. [Health and vitamin D: an incomplete puzzle]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2012;77(1):1-4.
16. Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. [Recommended intake of calcium and vitamin D: positioning of the Nutrition Committee of the AEP]. *An Pediatr* 2012;77(1):57.e1-8.
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153-8.
18. Henry HL, Bouillon R, Norman AW, Gallagher JC, Lips P, Heaney RP, et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):4-6.
19. Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(2):206-10.
20. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr.* 2000;137(2):153-7.
21. Pallás Alonso C, Ureta Velasco N, Alonso Díaz C, PAPPS Infancia y Adolescencia de semFYC. [Vitamin D supplements in childhood]. *Atencion Primaria Soc Esp Med Fam Comunitaria.* 2012;44(11):682-3.
22. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Hollis BW. In vivo threshold for cutaneous synthesis of vitamin D3. *J Lab Clin Med.* 1989;114(3):301-5.
23. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):373-8.
24. Masvidal Alberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, García-Algar O. [Vitamin D: pathophysiology and clinical applicability in paediatrics]. *An Pediatr* 2003. 2012;77(4):279.e1-279.e10.

25. Springbett P, Buglass S, Young AR. Photoprotection and vitamin D status. *J Photochem Photobiol B*. 2010;101(2):160-8.
26. Agrawal R, Lui K, Gupta J. Neonatal hypoglycaemia in infants of diabetic mothers. *J Paediatr Child Health*. 2000;36(4):354-6.
27. Yeste D, Carrascosa A. Nutritional rickets in childhood: analysis of 62 cases. *Med Clínica*. 2003;121(1):23-7.
28. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest*. 1985;76(1):370-3.
29. Villagran Pérez S, Novalbos-Ruiz JP, Rodríguez-Martín A, Martínez-Nieto JM, Lechuga-Sancho AM. Implications o Family Socioeconomic Level on Risk Behaviors in child-youth Obesity. *Nutr Hosp*. 2013;28(n06):1951-60.
30. Pela I. How much vitamin D for children? *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis*. 2012;9(2):112-7.
31. Çizmecioğlu FM, Etiler N, Görmüş U, Hamzaoğlu O, Hatun Ş. Hypovitaminosis D in obese and overweight schoolchildren. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1(2):89-96.
32. Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Blanco-Rodríguez M, Garcés C, Rovira A, et al. [High prevalence of vitamin D deficiency among spanish obese children and adolescents.]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 24 de octubre de 2013;
33. Abrams SA, Grusak MA, Stuff J, O'Brien KO. Calcium and magnesium balance in 9-14-y-old children. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(5):1172-7.
34. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dunn WL, Mazess RB, et al. Changes in Bone Mineral Density of the Proximal Femur and Spine with Aging. *J Clin Invest*. 1982;70(4):716-23.
35. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood]. *An Pediatría Barc Spain* 2003. 2008;68(6):552-69.
36. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
37. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
38. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142-52.
39. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
40. Whiting SJ, Langlois KA, Vatanparast H, Greene-Finstone LS. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):128-35.
41. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: a global health problem. *Minerva Pediatr*. 2009;61(1):15-22.
42. Sahu M, Bhatia V, Aggarwal A, Rawat V, Saxena P, Pandey A, et al. Vitamin D deficiency in rural girls and pregnant women despite abundant sunshine in northern India. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):680-4.
43. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):929.e1-9.
44. Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, López-Sobaler AM, Ortega RM. Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Minerva Pediatr*. 2011;63(1):11-8.
45. Villagrán Pérez S, Rodríguez-Martín A, Novalbos Ruiz JP, Martínez Nieto JM, Lechuga Campoy JL. [Habits and lifestyles modifiable in children with overweight and obesity]. *Nutr Hosp*. 2010;25(5):823-31.
46. Cosenza L, Pezzella V, Nocerino R, Di Costanzo M, Coruzzo A, Passariello A, et al. Calcium and vitamin D intakes in children: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2013;13:86.

Hiperinsulinismo Congénito: Nuestra casuística y revisión de la literatura

Congenital Hyperinsulinism: Case reports and review of the literature

Silvia Chahin¹, Guillermo Edinson Guzmán Gómez², Irina Dussan³, Alfonso Hoyos-Martínez⁴

¹Servicio de Endocrinología Pediátrica. Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)

²Universidad del Rosario. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)

³Universidad Surcolombiana. Neiva, Huila (Colombia)

⁴Universidad del Rosario. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)

Resumen

El hiperinsulinismo congénito es un grupo heterogéneo de patologías causadas por alteraciones genéticas subyacentes, que tienen como resultado común una secreción excesiva de insulina, siendo así la causa más frecuente de hipoglucemia persistente de la infancia. En los últimos años gracias a los avances en el conocimiento de genética molecular, se ha avanzado y profundizado en sus bases genéticas y fisiopatológicas, sin embargo el abordaje terapéutico permanece en una zona gris, dada la heterogeneidad que presenta dicha patología. A continuación presentamos nuestra casuística de hiperinsulinismo congénito, describiendo su presentación clínica, los hallazgos histopatológicos, el abordaje terapéutico y finalmente, el desenlace.

Palabras clave: *hiperinsulinismo congénito, hipoglucemia, nesidioblastosis, enfermedades y anomalías neonatales congénitas y hereditarias*

Abstract

Congenital hyperinsulinism is a heterogeneous group of pathologies caused by genetic alterations resulting in an excess insulin secretion. It is the most common cause of persistent hypoglycemia in infancy. Lately, due to the increasing development of molecular gene-

tics, our knowledge in the understanding of the genetic and pathophysiological basis have greatly expanded. However, the therapeutic approach remains in a gray zone due to its heterogeneity. In this work, we present our cases of congenital hyperinsulinism, describing their clinical presentations, histopathological findings, therapeutic approach and the final outcomes.

Key Words: *congenital hyperinsulinism, hypoglycemia, nesidioblastosis, congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities*

Introducción

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es el término que se ha adoptado para agrupar una gran variedad de desórdenes genéticos que se caracterizan por una regulación anómala de la secreción de insulina. Es así la causa más frecuente de hipoglucemia grave, recurrente y persistente en la infancia⁽¹⁾. Se estima que la incidencia mundial es de 1 por cada 50.000 nacidos vivos, sin embargo en regiones con altas tasas de consanguinidad la incidencia puede ascender hasta 1 de cada 2.500 nacidos vivos⁽²⁾. Se han descrito hasta la fecha diferentes mutaciones genéticas causantes de enfermedad, sin embargo solo en aproximadamente la mitad de los pacientes con diagnóstico de HIC se llega a aislar el defecto genético responsable, por lo que existe la posibilidad que existan aún más genes implicados en la fisiopatología del HIC⁽³⁾ que aún desconocemos. La alteración en la secreción de insulina conlleva a una mayor captación de glucosa por parte de los tejidos sensibles a insulina como el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético. Adicionalmente, se presenta una supresión de las vías metabólicas responsables de la producción de la glucosa como la glucogenolisis, gluconeogéne-

Correspondencia:

Guillermo Edinson Guzmán Gómez
Fellow de Endocrinología, Universidad del Rosario,
Calle 163 A N° 13B-60., Bogotá, Cundinamarca, Colombia,
Tel: 57+1+6672727
E-mail: guillermoeguzmangomez@hotmail.com
E-mail: guillermoeguzman@gmail.com

sis, lipólisis, y cetogénesis. Todo esto resulta en una disminución del aporte energético para las funciones cerebrales, lo que aumenta el riesgo de secuelas neurológicas como epilepsia y el retraso del desarrollo psicomotor^(3,4).

Anatomopatológicamente, el HIC puede presentarse en forma focal o difusa. Estas son indistinguibles en cuanto a sus manifestaciones clínicas, sin embargo poder distinguir entre ellas repercute directamente en la decisión terapéutica⁽⁵⁾. La forma difusa de HIC es secundaria a un alteración en la línea germinal, afectando a todas las células beta del páncreas. Por otro lado, la forma focal de HIC es debida a una alteración genética heredada del alelo paterno donde se compromete un alelo en la línea somática, lo que lo restringe a un foco de células beta del páncreas⁽⁵⁻⁷⁾.

Dado que hay múltiples etiologías que pueden ser responsables de hipoglucemia en la infancia temprana, el estudio bioquímico es necesario para realizar el diagnóstico de HIC, siendo en este fundamental documentar un episodio de hipoglucemia con insulina elevada, lo que en ocasiones hace necesaria la provocación de la hipoglucemia mediante un test de ayuno⁽²⁾. El abordaje terapéutico dependerá de la etiología de la HIC y se individualizará en cada paciente.

A continuación presentamos cuatro casos, dos en tratamiento farmacológico actualmente y dos que finalmente requirieron intervención quirúrgica. Destacamos el caso de dos hermanos no gemelos, en el contexto de un aparente hiperinsulinismo familiar.

Caso Clínico #1

Paciente femenina nacida a término, de madre sana con controles prenatales desde el tercer trimestre. Nace por cesárea debido a macrosomía fetal, se descartan datos de consanguinidad entre los padres. Presenta al nacer, peso de 4.460 gramos y longitud de 55 cm. Por antecedente de fallecimiento de hermano mayor a los 40 días de vida con documentación de hipoglucemia, se deja en observación. Al tercer día de nacida presenta clínica de hipoglucemia y se documenta glucemia de 39 mg/dl requiriendo aportes intravenosos de glucosa que es titulado hasta 9 mg/kg/min. Se realiza test de ayuno encontrando con glucemia de 36 mg/dl y niveles de insulina en 14,33 mU/ml. Persisten hipoglucemias por lo cual se inicia tratamiento con octreótido que es titulado hasta 18 mcg/kg/día con lo que se logra disminución progresiva del aporte de glucosa intravenosa hasta su suspensión. Actualmente completa 3 años de seguimiento, con aportes de suplementos nutricionales ricos en hidratos de carbono y tratamiento farmacológico con octreótido a 10 mcg/kg/día, y sin nuevos eventos de hipoglucemias.

Caso Clínico #2

Paciente masculino, fruto de tercera gestación a término. A su nacimiento presenta longitud de 57 cm. y peso de 5.020 gramos, desconociéndose el APGAR. Presenta el antecedente familiar de muerte de primer hermano por hipoglucemia y la segunda hermana (caso #1), en tratamiento con octreótido por hiperinsulinismo congénito. Presenta en el primer día de vida hipoglucemia con glucemia de 30 mg/dl a pesar de un adecuado aporte y tolerancia oral, lo que obliga a iniciar aportes intravenosos con dextrosa que es titulado hasta 40 mg/kg/min. Al retirar el aporte intravenoso con el fin de estudiarlo, aparece glucemia de 20 mg/dl, con insulina 31,2 mUI/L, cortisol 14,9 ug/dl y hormona de crecimiento 13,9 ng/dl. Adicionalmente se realiza test de glucagón, ascendiendo de una glucemia basal de 30 mg/dl, a un pico de 60 mg/dl. Por ello se inicia tratamiento con diazóxido a 10 mg/kg sin que esto permitiese disminuir las necesidades de glucosa intravenosa, por lo que se suspende y se inicia terapia con octreótido que es titulado a 60 mcg/kg/día. A pesar de esto evoluciona dependiendo del aporte intravenoso, aunque éste se logra disminuir hasta los 20 mg/kg/min. Se decide entonces realizar una pancreatectomía subtotal, logrando en su postoperatorio inmediato la suspensión del aporte suplementario de glucosa intravenosa. En el estudio histopatológico se encontró un aumento en el número de los islotes de Langerhans con inmunohistoquímica positiva para cromogranina, sinaptofisina, insulina, glucagón y somatostatina. Ha completado desde entonces 14 meses de seguimiento por endocrinología pediátrica sin evidencia de nuevas hipoglucemias.

Caso Clínico #3

Paciente femenina, producto de cuarta gestación y cesárea iterativa quien en su segundo día de vida presenta hipoglucemia de 35 mg/dl, por lo que se inicia manejo con dextrosa intravenosa que requiere ser mantenido a 10 mg/kg/min. Se encuentra una glucemia de 30 mg/dl con una insulina de 12 mUI/L, iniciando tratamiento con octreótido a 5 mcg/kg/día. Durante su estancia cursa con ictericia neonatal que resuelve con fototerapia y presenta como complicación una sepsis neonatal tardía por *Staphylococcus epidermidis*. Tras la resolución del proceso infeccioso, persiste la necesidad de aporte suplementario de glucosa parenteral a 10 mg/kg/min por lo cual es remitida a nuestra institución a los 71 días de nacida. A su ingreso, con glucemia de 35 mg/dl se encuentra una insulina en 12,09 mUI/L, por lo que asociamos a su tratamiento con octreótido, diazóxido a 5 mg/kg/día que es titulado hasta 15 mg/kg/día sin lograr disminuir las necesidades de aporte suplementario de glucosa. Se decide entonces aumentar la titulación de octreótido hasta 15 mcg/kg/día, logrando con esta última dosis suspender el aporte de glucosa in-

travenosa, y permitiendo el alta hospitalaria con los dos medicamentos.

Caso Clínico #4

Paciente femenina nacida a término sin factor de riesgo materno, ni consanguinidad en los padres, que nace por cesárea con un peso de 3.920 gramos y una longitud de 51 cm. En su primer día de vida presenta hipotonía, dificultades para la succión y un episodio de cianosis, encontrándose una hipoglucemia de 38 mg/dl. Se instaura tratamiento con suplemento de glucosa intravenosa hasta 25mg/kg/min. Al tercer día de nacimiento, con glucemia de 49 mg/dl, se evidencia insulina de 57 mU/ml y hormona de crecimiento 24,3 mg/dl. Se inicia tratamiento con octreótido a dosis crecientes hasta el día 17 de nacida, que se alcanzan los 30 mcg/kg/día. Con esta dosis se logra disminuir el aporte suplementario de glucosa intravenosa a 20 mg/kg/min, pero no más allá. en este momento, se agrega diazóxido a 15 mg/kg/día al tratamiento. A pesar de la asociación con estos dos fármacos, la paciente no tolera la suspensión del aporte intravenoso de glucosa, por lo que se decide realizar pancreatectomía total a los dos meses de vida. En su postoperatorio inmediato presenta hiperglucemia, cursando con diabetes mellitus secundaria, requiriendo tratamiento insulínico. La anatomía patológica fue informada como nesidioblastosis, sin que constasen más datos en el informe. A la fecha completa 4 años de seguimiento con buen control glucémico insulinodependiente.

Discusión

El HIC es una causa importante de hipoglucemia hiperinsulinémica en los neonatos y lactantes. Siendo el reconocimiento, diagnóstico y manejo inmediato imprescindibles para evitar las secuelas neurológicas por hipoglucemia.

La célula beta pancreática juega un rol muy importante en la secreción de insulina, regulada por los canales de potasio sensibles a ATP (Canal-KATP). Estos canales son un complejo octamérico, conformados por cuatro subunidades rectificadoras de potasio (Kir6.2) y cuatro subunidades del receptor de alta afinidad de sulfonilurea (SUR1). Las primeras forman el núcleo del canal, mientras que las segundas ejercen una función regulatoria. El metabolismo de la glucosa en la célula beta es clave en la regulación del Canal-KATP. Al incrementar la relación ATP/ADP citoplasmático, se inhibe el receptor de sulfonilurea (SUR1) y con ello el cierre del canal. Favoreciendo así, la despolarización celular y el influxo de calcio intracelular por los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que al final induce a la liberación de insulina. Así, por medio de esta vía, la glucosa inicia y amplifica las se-

ñales de liberación de insulina en la célula beta pancreática⁽⁸⁾.

Lo anterior nos permite dividir las etiologías del HIC en dos: 1) las asociadas a mutaciones de los Canal-KATP y 2) los desórdenes enzimáticos que favorecen un incremento en la relación ATP/ADP intracitoplasmático. Los primeros que podríamos definir como "canalopatías" o defectos del Canal-KATP, se presentan por mutaciones en los genes KCNJ11 y ABCC8 que están localizados en el cromosoma 11p15.1 que codifican para las subunidades Kir6.2 y SUR1, respectivamente. Hasta la fecha se han descrito 150 mutaciones inactivadoras de ABCC8 y 24 de KCNJ11, las cuales desde el punto de vista clínico se comportan como refractarios al manejo con diazóxido⁽⁸⁾.

Dentro de las anomalías enzimáticas que afectan la relación ATP/ADP en el citoplasma de la célula beta, se encuentran; 1) el síndrome de hipersulinismo hipermanonemia (HI/HA). Esta es la segunda causa más frecuente HIC. Los niños afectados tienen tanto hipoglucemia en ayunas como hipoglucemia sensible a proteínas, a la vez con niveles persistentemente elevados de amonio plasmático. En este hay una mutación missense del gen GLUD1 que codifica para la enzima mitocondrial glutamato deshidrogenasa (GDH). Dichas mutaciones resultan en ganancia de función de la GDH al reducir la sensibilidad a la inhibición alostérica ejercida normalmente por el guanosin trifosfato (GTP)⁽⁹⁾. La GDH cataliza la deaminación oxidativa reversible del glutamato a alfa-cetoglutarato y amonio. En la célula beta pancreática el alfa-cetoglutarato entra al ciclo de Krebs resultando en un aumento del ATP, incrementando así la relación ATP/ADP, resultando en el cierre del Canal-KATP con posterior liberación de insulina⁽⁹⁻¹¹⁾. La principal característica del síndrome HI/HA son los episodios recurrentes de hipoglucemia en combinación con una elevación leve pero persistente del amonio plasmático. Los períodos de hipoglucemia se pueden dar en ayunas como en cualquier otra causa de HIC, sin embargo característicamente se presentan en respuesta a la ingesta de proteína en el periodo postprandial. Vale la pena resaltar que las hipoglucemias no suelen ser tan graves como las que se evidencian en las causadas por canalopatías del Canal-KATP, adicionalmente los pacientes afectados por esta condición no presentan los síntomas neurológicos esperados de pacientes con otras causas de hipermanonemia⁽⁹⁾. 2) Mutaciones de la 3-hidroxiacetil coenzima A deshidrogenada (HADH), que ha sido localizada en el cromosoma 4q22-26. Esta cataliza la penúltima reacción de la beta-oxidación de los ácidos grasos, y las mutaciones activadoras de esta, también son una causa infrecuente de HIC^(12, 13). 3) Mutaciones en el gen HNF4A que codifica para el factor de transcripción hepatocito nuclear 4alfa (HNF-4alfa), involucrado en la expresión de genes asociados con la secreción de

Tabla 1. Criterios para diagnóstico bioquímico de HIC (Modificado de Aynsle-Green y cols.)

Requerimientos de glucosa > 10 mg/kg/min en neonatos, > 7 mg/kg/min hasta 5 años o > 4 mg/kg/min en niños > 5 años para mantener glucemia > 46-54 mg/dl
Glucemia en ayuno o postprandial < 46 mg/dl con insulina > 1 mUI/L
Respuesta positiva a la administración de glucagón (incremento de la glucosa plasmática de 36-54 mg/dl después 0,5 mg de glucagón)
Ácido graso libres y cuerpos cetónicos inapropiadamente bajos en sangre durante hipoglucemia
Ausencia de cetonuria
Insulina detectable durante hipoglucemia con niveles elevados de péptido C

insulina, donde distintas mutaciones se han caracterizado en pacientes con disfunción progresiva de la célula beta. Algunos resultando en diabetes mellitus, como también en paciente con hipoglucemia hiperinsulinémica, ya sea persistente o transitoria⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. 4) Mutaciones en el gen de la glucoquinasa, que es la enzima clave en la vía glucolítica.

Quedarían por agrupar otros trastornos menos frecuentes como el hiperinsulinismo inducido por ejercicio, y las mutaciones de la proteína no acopladora 2 (UCP2). El primero, generado por alteraciones en el transporte del lactato y el piruvato a la célula beta pancreática por medio del transportador monocarboxilado 1 (MCT1) y el segundo vinculado también con la secreción de insulina. No obstante, hay gran variedad de síndromes genéticos también asociados con hipoglucemia hiperinsulinémica como son el síndrome de Sotos, el de Beckwith-Wiedemann y el síndrome Kabuki, entre otros. Siendo en estos importante el cuadro clínico sindrómico para el diagnóstico final.

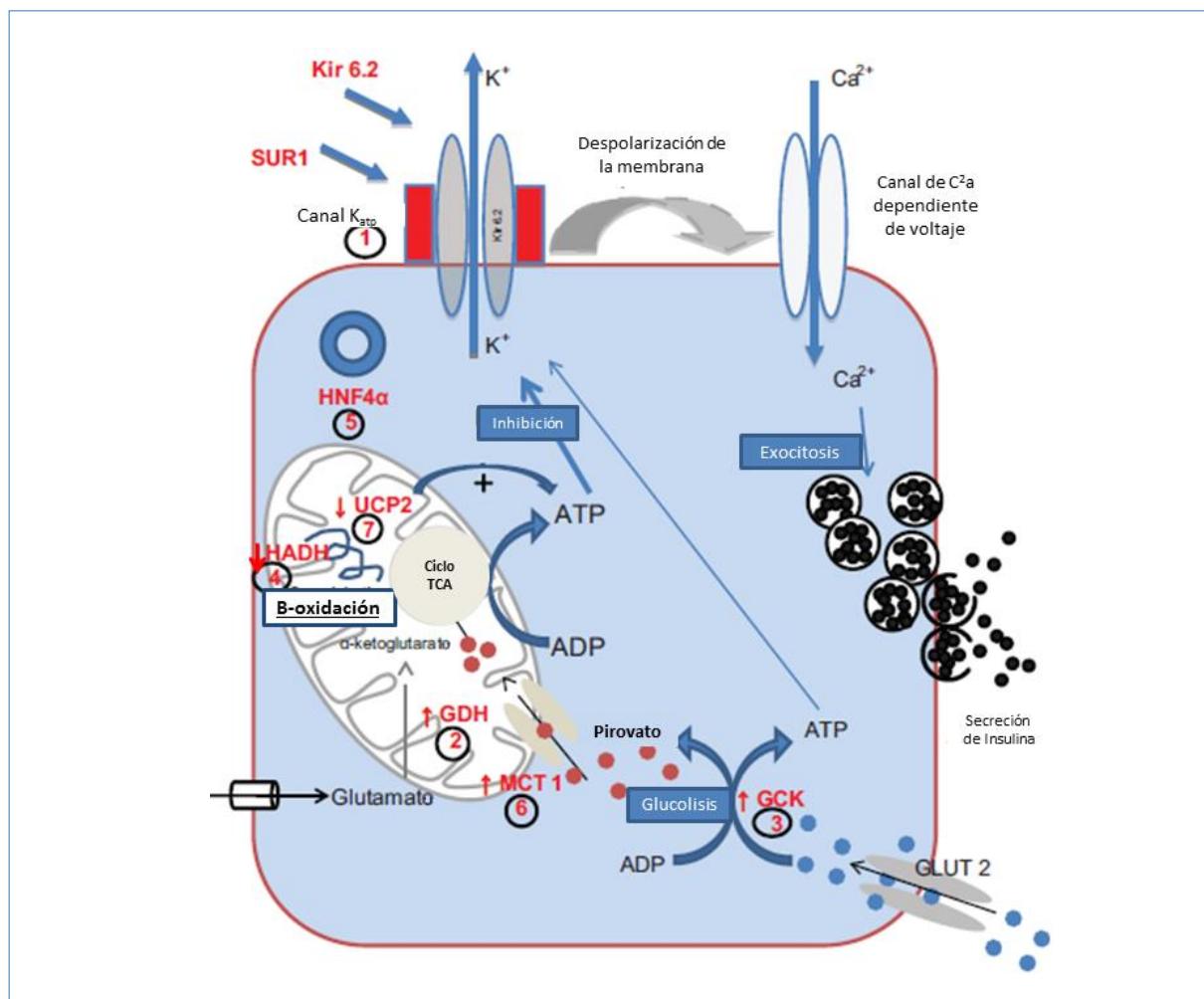
Como exponemos, el grupo de desórdenes es amplio y complicado, siendo clave un adecuado abordaje diagnóstico. Idealmente, el diagnóstico debe basarse en la confirmación genética, si bien esto no es posible en todos los medios, como no lo es en el nuestro. Debemos basarnos entonces en el diagnóstico bioquímico, que requiere de varios criterios, como lo propone Aynsle-Green y cols.⁽²⁾ (ver tabla 1). Dentro de estos criterios bioquímicos, no se encuentran sin embargo, los niveles de amonio plasmático y, estos pueden ser de gran utilidad diagnóstica durante el abordaje inicial de HIC. Como habíamos mencionado previamente, el síndrome HI/HA es la segunda causa

de HIC, por ende la medición de amonio plasmático pudiera ser útil al médico para el diagnóstico de esta patología. En los niños que padecen de este síndrome se ha observado que los niveles de amonio plasmático están persistentemente elevados de dos a cinco veces del límite superior de normalidad. Por otro lado, a diferencia de otras enfermedades metabólicas, los niveles de amonio plasmáticos en el síndrome HI/HA son muy estables. Ya que estos no disminuyen con el ayuno, no aumentan con la ingesta de proteínas y no se ven afectados por los niveles de glucemia⁽⁹⁾, razón por la cual no son de utilidad para el seguimiento terapéutico de estos pacientes. Por otro lado, el comportamiento clínico en términos de los requerimientos de glucosa también son útiles en el abordaje diagnóstico inicial.

En cuanto al abordaje terapéutico, es de notar que la HIC suele ser resistente al tratamiento con diazóxido, como en nuestros casos. Sugiriendo así, que el problema subyacente es probablemente un defecto del Canal-KATP. Es en estos casos donde se ha visto utilidad de los análogos de somatostatina en el manejo⁽¹⁷⁾. Las dosis terapéuticas con análogos de somatostatina varía desde 5-50 mcg/kg/día, observando elevación de la glucosa inmediatamente después de la administración. Aunque se puede dar un periodo de observación de 48 horas después del inicio o ajuste de la dosis para clasificar la HIC como respondedor o no respondedor⁽¹⁸⁾.

Se ha planteado que cerca del 50% de los pacientes que tienen resistencia al tratamiento médico poseen formas histológicas focales⁽¹⁹⁻²⁰⁾. Y es aquí donde la diferenciación entre variantes focales o difusas toma

Figura 1. Mutaciones asociadas al HIC.



valor, puesto que el siguiente paso en el tratamiento es la cirugía. En las variantes focales la pancreatectomía parcial y selectiva será suficiente para lograr la curación, evitando las complicaciones postquirúrgicas de las pancreatectomías totales como lo es la diabetes mellitus secundaria⁽⁴⁾.

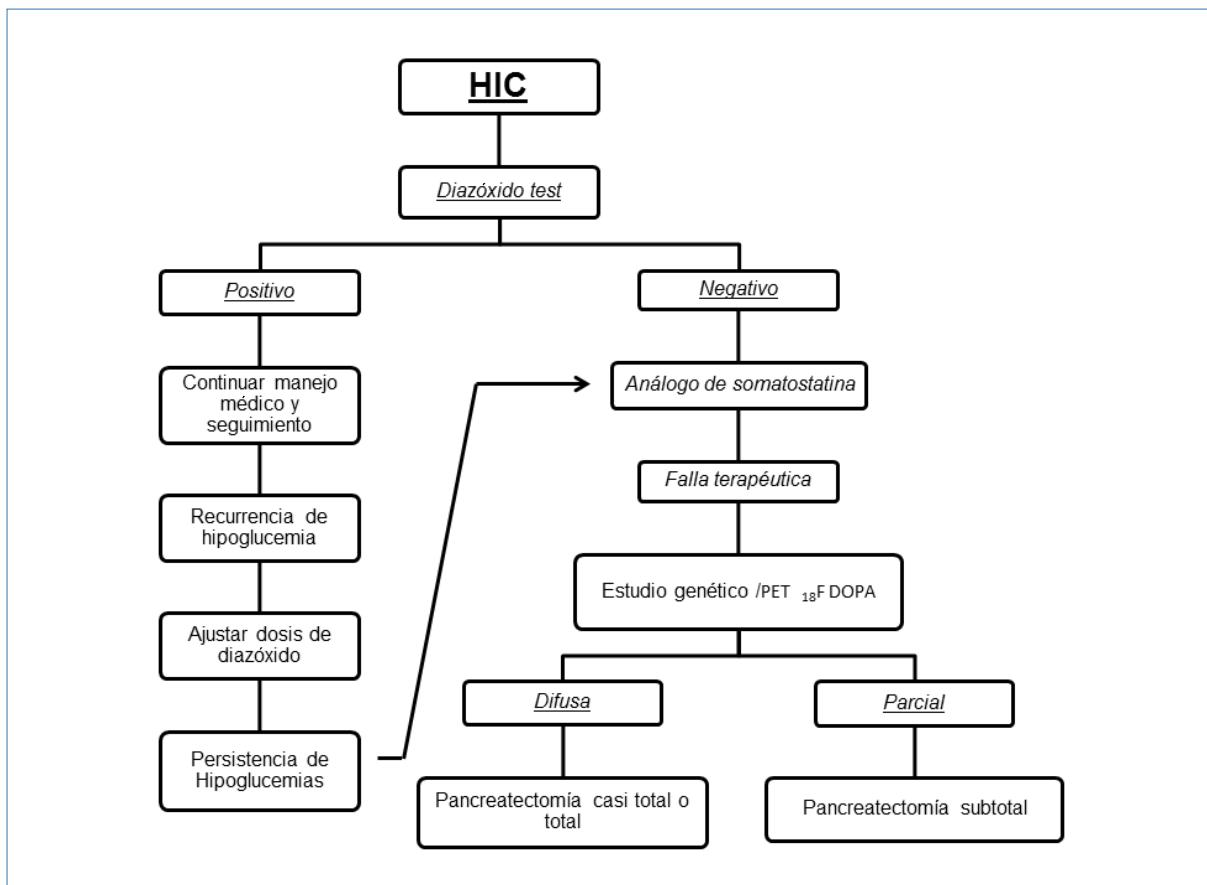
En la actualidad se disponen de diferentes formas para definir si se trata de una forma focal o difusa. El primero es el cateterismo selectivo pancreático, que es una estrategia invasiva y con limitaciones frente a la disponibilidad del recurso humano capacitado para la realización del mismo⁽²¹⁻²²⁾. El segundo, es la tomografía con emisión de positrones (PET) con 18F DOPA, que si bien es limitada su disponibilidad en ciertos lugares, es una estrategia no invasiva con buen rendimiento diagnóstico, y una sensibilidad para detectar lesiones focales entre 88-94% y especificidad del 100%⁽²³⁾. Un tercer acercamiento es el test genético, que es importante no solo en el algoritmo diagnóstico sino también terapéutico, ya que la presencia de cualquier mutación será equivalente a una forma difusa y que si adicionalmente es no respondedora a diazóxido, significará una pancreatectomía casi total o total

en caso de no respuesta a los análogos de somatostatina, situación diferente a formas respondedoras como las mutaciones GLUD1 y, HNF4A⁽²⁴⁻²⁵⁾.

En nuestra casuística, dos pacientes se comportaron como refractarios, requiriendo en uno pancreatectomía subtotal y en otro total, que se definió por criterio médico, dada la limitación por la no disponibilidad de estudios genéticos que permitieran la identificación de mutaciones asociadas con formas difusas como tampoco de imágenes como el PET18F DOPA, lo que hubiese evitado el desarrollo de diabetes mellitus secundaria en el paciente llevado a pancreatectomía total.

Las formas respondedoras a tratamiento médico con diazóxido o análogos de somatostatina se deben acompañar de un buen seguimiento médico, vigilando no solo la posible toxicidad a los medicamentos, sino también la presencia de nuevas hipoglucemias para el ajuste de dosis, permitiendo al clínico clasificar tempranamente al paciente como respondedor o no, permitiendo así evaluar la opción de una intervención quirúrgica, teniendo siempre en

Figura 2. Algoritmo sugerido para abordaje del HIC.



cuenta el riesgo de complicaciones neurológicas por la hipoglucemias.

En nuestra experiencia el paciente #1 completa 3 años de seguimiento en el que se ha venido ajustando la dosis por peso, sin evidencia de nuevas hipoglucemias. Para el caso #2, hasta la fecha llevamos ya 14 meses de seguimiento sin que hayan referido nuevos eventos hipoglucémicos.

Por último, dos de los casos presentados tienen especial interés, ya que se trata de dos hermanos; uno de ellos respondedor a tratamiento médico y el segundo refractario al mismo, siendo este último probablemente una forma focal, ya que tuvo curación con la pancreatectomía subtotal. Si bien no tenemos claridad de que se trate el primero de una forma focal para lo que hacen falta los estudios de PET que lo confirmen, no descartamos que se trate del segundo caso de hiperinsulinismo congénito focal familiar descrito por primera vez por Dunia y cols. en el 2011⁽²⁶⁾.

Agradecimientos

Los autores quisiéramos agradecer a la Fundación Cardiolinfantil por facilitarnos la revisión del material necesario para la materialización de este trabajo.

Referencias Bibliográficas

1. Aynsley-Green A, Polak JM, Bloom SR, Gough MH, Keeling J, Ashcroft SJ, Turner RC, Baum JD. Nesidioblastosis of the pancreas: definition of the syndrome and the management of the severe neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Arch Dis Child. 1981;56(7):496-508.
2. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fekete C, De Lonlay-Debeney P, Brunelle F, Otonkoski T, Thornton P, Lindley KJ. Practical management of hyperinsulinism in infancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000;82(2):F98-f107.
3. Pertierra Á, Iglesias I. Hipoglucemias neonatales. An Pediatr Contin. 2013;11(3):142-51.
4. Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. Eur J Endocrinol. 2003;149(1):43-51.
5. Meissner T, Mayatepek E. Clinical and genetic heterogeneity in congenital hyperinsulinism. Eur J Pediatr. 2002;161(1):6-20.

6. Guerrero-Fernández J, González Casado I, Espinoza Colindres L, Gracia Bouthelier R. Hipertiroxismo congénito. Revisión de 22 casos. An Pediatr (Barc). 2006;1(65):22-31.
7. Ismail D, Kapoor RR, Smith WV, Ashworth M, Blankenstein O, Pierro A, Flanagan SE, Ellard S, Hussain K. The heterogeneity of focal forms of congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):E94-9.
8. Senniappan S, Arya VB, Hussain K. The molecular mechanisms, diagnosis and management of congenital hyperinsulinism. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17(1):19-30.
9. Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. Rev Endocr Metab Disord. 2010;11(3):171-8.
10. Treberg JR, Clow KA, Greene KA, Brosnan ME, Brosnan JT. Systemic activation of glutamate dehydrogenase increases renal ammoniagenesis: implications for the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010;298(6):E1219-25.
11. Hsu BY, Kelly A, Thornton PS, Greenberg CR, Dilling LA, Stanley CA. Protein-sensitive and fasting hypoglycemia in children with the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. J Pediatr. 2001;138(3):383-9.
12. Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Risshaug U, Njolstad PR, Jellum E, Sovik O. Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. Diabetes. 2004;53(1):221-7.
13. Martins E, Cardoso ML, Rodrigues E, Barbot C, Ramos A, Bennett MJ, Teles EL, Vilarinho L. Short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: the clinical relevance of an early diagnosis and report of four new cases. J Inherit Metab Dis. 2011;34(3):835-42.
14. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, Fajans SS, Signorini S, Stoffel M, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). Nature. 1996;384(6608): 458-60.
15. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. PLoS Med. 2007; 4(4):e118.
16. Kapoor RR, Locke J, Colclough K, Wales J, Conn JJ, Hattersley AT, Ellard S, Hussain K. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations. Diabetes. 2008;57(6):1659-63.
17. Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. J Pediatr. 1993;123(4):637-43.
18. Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, Valayannopoulos V, Robert JJ, Rahier J, Sempoux C, Bellanne C, Verkarre V, Aigrain Y, Jaubert F, Brunelle F, Nihoul-Fekete C. Congenital hyperinsulinism. Early Hum Dev. Ireland: 2010 Elsevier Ltd; 2010. p. 287-94.
19. Ouati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fekete C, Czernichow P, Saudubray JM. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. Eur J Pediatr. 1998;157(8):628-33.
20. Bax KN, van der Zee DC. The laparoscopic approach toward hyperinsulinism in children. Semin Pediatr Surg. 2007;16(4):245-51.
21. Brunelle F, Negre V, Barth MO, Fekete CN, Czernichow P, Saudubray JM, Kuntz F, Tach T, Lallemand D. Pancreatic venous samplings in infants and children with primary hyperinsulinism. Pediatr Radiol. 1989;19(2):100-3.
22. Dubois J, Brunelle F, Touati G, Sebag G, Nuttin C, Thach T, Nikoul-Fekete C, Rahier J, Saudubray JM. Hyperinsulinism in children: diagnostic value of pancreatic venous sampling correlated with clinical, pathological and surgical outcome in 25 cases. Pediatr Radiol. 1995;25(7):512-6.
23. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, Scheuermann JS, Ernst LM, Freifelder R, Zhuang H, MacMullen C, Becker S, Adzick NS, Divgi C, Alavi A, Stanley CA. Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(12):4706-11.
24. Faletra F, Snider K, Shyng SL, Bruno I, Athanassakis E, Gasparini P, Dionisi-Vici C, Ventura A, Zhou Q, Stanley CA, Burlina A. Co-inheritance of two ABCC8 mutations causing an unresponsive congenital hyperinsulinism: clinical and functional characterization of two novel ABCC8 mutations. Gene. 2013;516(1):122-5. doi: 10.1016/j.gene.2012.12.055.
25. Maiorana A, Barbetti F, Boiani A, Rufini V, Pizzoferrato M, Francalanci P, Faletra F, Nichols CG, Gri-

- maldi C, de Ville de Goyet J, Rahier J, Henquin JC, Dionisi-Vici C. Focal congenital hyperinsulinism managed by medical treatment: a diagnostic algorithm based on molecular genetic screening. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014.
26. Ismail D, Smith VV, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Rahier J, Blankenstein O, Flanagan SE, Bellanne-Chantelot C, Verkarre V, Aigrain Y, Pierro A, Ellard S, Hussain K. Familial focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(1):24-8.

Síndromes de resistencia hormonal por patología de receptores: mecanismos moleculares y fenotipos clínicos

Hormone resistance syndromes due to receptor pathology: molecular mechanisms and clinical phenotypes

Jorge Armando Rojas Martínez¹, Camila Céspedes Salazar²

¹Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)

²Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)

Resumen

Los trastornos que originan resistencia hormonal se identifican ahora con más frecuencia, debido al avance y al uso cada día más generalizado de las técnicas de diagnóstico molecular y de las determinaciones sanguíneas de hormonas. La mayor parte de las veces estos trastornos se deben a una información genética alterada, que da como resultado ya sea una ausencia completa del receptor o una modificación de su estructura con menor afinidad a su ligando y un efecto biológico menor del esperado. Como un hecho característico en los estados de resistencia hormonal, se encuentra una concentración normal o elevada en la circulación de la hormona afectada a pesar de la presencia de una deficiencia o una ausencia de acción hormonal. En la siguiente revisión abordaremos aspectos clínicos y genéticos de algunos de los síndromes de resistencia hormonal teniendo como principal enfoque algunos de los defectos moleculares causantes de alteraciones en varios de los pasos de la producción y acción hormonal que llevan al desarrollo de patologías endocrinológicas.

Palabras clave: *resistencia hormonal, receptores, mutación, ACTH, gonadotropinas, hormonas tiroideas.*

Abstract

The conditions causing hormone resistance are now identified more frequently due to the advancement and the increasingly widespread use of molecular diagnostic techniques and blood hormone measurements. Most often, these disorders are caused by mutations, resulting either a complete absence of the receptor or a change in its structure with lower affinity to its ligand and a lower than expected biological effect. Characteristically in the states of hormone resistance, there is a normal or elevated concentration of the affected hormone in circulation, despite the presence of a deficiency or absence of hormone action. The following review will cover clinical and genetic aspects of some of the hormonal resistance syndromes with the main focus in molecular defects causing alterations in several steps of production and hormone action leading to the development of endocrine diseases.

Keys words: *hormonal resistance, receptors, mutation, ACTH, gonadotropins, thyroid hormones.*

Introducción

El rápido avance en la tecnología genética/epigenética ha mejorado enormemente nuestro entendimiento de la patogénesis de las enfermedades endocrinas pediátricas resultado de la resistencia o la hipersensibilidad hormonal, así como también nuestras herramientas diagnósticas. Una cuidadosa caracterización del fenotipo de los pacientes con resistencia hormonal junto con décadas de esfuerzos en la investigación proveniente de estudios en modelos animales, han llevado a grandes avances en el cuidado de los pacientes afectados.

Correspondencia:

Jorge Armando Rojas Martínez
Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana,
Bogotá, Cundinamarca, Colombia
Tel: 3208320 Ext 27
E-mail: jorgerojas.martinez@gmail.com
E-mail: jorgerojas@javeriana.edu.co

La resistencia hormonal es de hecho una condición causada por una reducida o ausente respuesta de un órgano efector a una hormona biológicamente activa, la cual puede ser causada por un defecto en el receptor de la hormona o por un defecto post-receptor. En la siguiente revisión se realizará un acercamiento a los mecanismos moleculares causantes de la resistencia hormonal, a través de conceptos que ilustran cómo los defectos en varios de los pasos de la producción hormonal, su señalización o su respuesta pueden causar enfermedad en los seres humanos. Además se presenta un abordaje de los distintos tipos de alteraciones genéticas que afectan los diferentes grupos de receptores hormonales y un enfoque de los aspectos clínicos y diagnósticos relevantes de algunos trastornos de resistencia hormonal.

1. Mecanismos moleculares de resistencia en órganos blanco

La resistencia hormonal es entendida más fácilmente al considerar los mecanismos de regulación por retroalimentación. La clásica regulación del sistema hipotálamo-hipófisis ilustra varias de estas características. El hipotálamo produce factores liberadores que estimulan la producción en la hipófisis de hormonas tróficas (por ejemplo LH, FSH, TSH, GH, Prolactina, ACTH). Estas hormonas hipofisarias actúan en glándulas blanco que producen hormonas adicionales (por ejemplo esteroides sexuales, tiroxina, IGF-1, cortisol) que regulan la reproducción, el crecimiento y el metabolismo. Los productos hormonales de dichas glándulas blanco actúan a través de un mecanismo de retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófisis para modular la producción de hormonas tróficas. En principio la resistencia hormonal puede ocurrir en cualquiera de los sitios de acción de las hormonas en estos sistemas de regulación. De hecho existen ejemplos de alteraciones en receptores a nivel de hipotálamo, hipófisis, glándulas blanco y órganos periféricos.

Las características de una resistencia hormonal pueden ser predichas a partir de la fisiología de los circuitos de retroalimentación. La mutación de un receptor en cualquier paso de un eje regulatorio se espera que cause una elevación hormonal proximal al defecto y una deficiencia hormonal distal al bloqueo⁽¹⁾.

A continuación describimos las mutaciones de receptores asociadas con resistencia hormonal y abordaremos los aspectos clínicos y diagnósticos relevantes de algunos trastornos de resistencia hormonal causados por mutaciones en diferentes tipos de receptores. Estas mutaciones han sido divididas en dos grandes grupos que abarcan a las diferentes clases de receptores para ilustrar la diversidad de la resistencia hormonal.

1.1. Mutaciones en receptores de membrana

1.1.1. Receptores Acoplados a Proteínas G (GPCR)

Las mutaciones de resistencia en un GPCR son usualmente transmitidas de una forma recesiva, reflejando el hecho de que la haploinsuficiencia (la pérdida de una copia de un gen) no causa efectos fisiológicos significativos. Una excepción a esta regla está dada por las mutaciones en el receptor MC4R, que causan la ausencia de unión del mismo a la hormona melanocortina⁽²⁾. En este caso, las mutaciones heterocigotas están asociadas con una obesidad severa de inicio temprano⁽³⁾. De forma similar las mutaciones en un receptor sensor de calcio (CaSR) pueden ser transmitidas de una forma autosómica dominante (hipercalcemia hipocalciúrica familiar) o de una forma autosómica recesiva (hiperparatiroidismo neonatal severo), indicando que este receptor es también sensible a la dosis génica⁽⁴⁾.

Las mutaciones en GPCRs pueden no eliminar completamente la función. Por ejemplo mutaciones con pérdida de sentido (missense) pueden reducir el nivel de hormona que se une al dominio extracelular o alterar el acoplamiento del receptor a las proteínas G. Comúnmente, las mutaciones causan alteraciones estructurales que interfieren con el procesamiento intracelular del receptor y su transporte a la membrana. Como consecuencia de lo anterior, receptores que de otra forma son funcionales, pueden no ser expresados en la superficie extracelular o pueden sufrir una rápida degradación. Los receptores parcialmente funcionales pueden resultar en heterogeneidad fenotípica⁽⁵⁾.

1.1.2. Receptores Tirosin Quinasas

Las mutaciones en el receptor de la insulina causan una resistencia severa a la insulina y son el prototipo de la clase de receptores tirosin quinasas⁽⁶⁾. Múltiples mutaciones con pérdida de sentido (missense) y sin sentido (nonsense) han sido descritas en diferentes regiones del receptor, causando diferentes fenotipos de resistencia a la insulina como el Leprechaunismo, el síndrome de Rabson-Mendenhall y la resistencia a la insulina tipo A^(7, 8). Otro prototipo de receptores tirosin quinasas lo constituye el receptor del factor crecimiento similar a la insulina IGF-1 (IGF1R), 11 casos de pacientes con mutaciones heterocigotas y 2 con mutaciones heterocigotas compuestas en el gen que codifica este receptor han sido reportados. Retardo en el crecimiento intrauterino y postnatal, microcefalia y niveles elevados de IGF-1 son hallazgos consistentes en estos pacientes. El primer paciente reportado tenía un fenotipo severo, sin embargo la identificación de pacientes adicionales hizo evidente la heterogeneidad clínica de este trastorno. Los efectos funcionales de estas mutaciones han sido estudiados de forma in vitro revelando una disminución en la biosíntesis del IG-

F1R, una interferencia de la unión del ligando al receptor y una disrupción de la actividad tirosin quinasa intrínseca del receptor como posibles mecanismos de un espectro patogénico variable⁽⁹⁾.

1.1.3. Receptores Serin Quinasas

Esta familia incluye un número de receptores hormonales y de factores de crecimiento como la hormona antimülleriana (AMH), la activina, la inhibina y varias proteínas morfógenas del hueso. Las mutaciones en el receptor de la AMH causan el síndrome de persistencia de los conductos müllerianos en pacientes con cromotipo 46, XY⁽¹⁰⁾.

1.1.4. Receptores tipo Citoquinas

Las citoquinas incluyen una variedad de interleuquinas, factores de crecimiento estimuladores de colonias y hormonas como la eritropoyetina, la hormona de crecimiento (GH) y la prolactina. Estas últimas hormonas pueden ser clasificadas dentro de esta familia con base a la vía de señalización que utilizan, la cual corresponde a la vía JAK-STAT usada por otras citoquinas.

Las mutaciones en el receptor de la GH causan el síndrome de Laron, el cual se caracteriza por la presentación clínica de una severa deficiencia de GH a pesar de niveles elevados de la hormona. Estos pacientes son resistentes a la administración exógena de GH, pero pueden ser tratados con factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), distal al sitio de resistencia⁽¹¹⁾ (Ver Tabla 1).

1.2. Síndromes de resistencia hormonal por mutaciones en receptores de membrana

Los receptores de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), la hormona luteinizante (LH), la hormona foliculoestimulante (FSH) y el sistema de la kisspeptina/GPR54 pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G.

1.2.1. El receptor de la GnRH

Este receptor como todos los acoplados a proteínas G tiene 7 dominios transmembrana y el gen que lo codifica se encuentra localizado en el cromosoma 4q13.1, este receptor estimula la vía de la fosfolipasa C y las proteínas Gq/G11^(12, 13).

1.2.1.1. El hipogonadismo hipogonadotrófico y las mutaciones en el receptor de la GnRH

La etiología del hipogonadismo hipogonadotrófico aislado es pobremente entendida. La expresión de los receptores mutados en células heterólogas evidencia tanto defectos en el sitio de unión de la GnRH como

una disminución de la activación de la fosfolipasa C. En muchos casos el receptor mutado retiene alguna actividad, explicando esta alteración incompleta la ausencia de un fenotipo característico, el cual puede expresarse de forma variable dependiendo de la localización de la mutación en el receptor. De hecho muchos pacientes tienen un test de GnRH normal. Los pacientes masculinos muestran signos de hipogonadismo y testículos pequeños, retraso puberal o pubertad incompleta. Se ha observado criotorquidia en algunos casos. Los niveles de testosterona, LH y FSH son usualmente bajos, aunque en algunos pacientes los niveles disminuidos de testosterona en plasma contrastan con gonadotropinas normales^(5, 14).

Todas las pacientes femeninas tienen amenorrea primaria. Hay también ausencia de desarrollo mamario frecuentemente. Bajos niveles de estradiol, FSH y LH han sido observados en la mayoría de las pacientes. Sin embargo en algunas pacientes las concentraciones de estas hormonas están dentro de límites normales⁽¹⁴⁾.

Sólo un 25% tanto de hombres como mujeres no responden a una sola inyección IV de 100 ug de GnRH. La ausencia de respuesta a la administración pulsátil de GnRH ha sido observada en cerca la mitad de los pacientes. La pérdida de pulsatilidad espontánea de la LH o una reducida amplitud de los picos de LH con una frecuencia normal ha sido observada en la mayoría de los pacientes en quienes el test ha sido realizado, por lo que el enfoque diagnóstico de estos pacientes debe complementarse además de la clínica con valores de testosterona para estadio puberal. Por esta razón la forma completa con pérdida de función del receptor es muy rara, mientras que la mayoría de los pacientes muestran formas incompletas. La detección clínica de las formas incompletas es extremadamente difícil debido a la ausencia de signos clínicos específicos que lleven hacia el diagnóstico. Las mutaciones en el receptor de la GnRH han sido encontradas en un 50% de los casos familiares de hipogonadismo hipogonadotrófico sin anosmia⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

1.2.2. El receptor de la LH

Este receptor es acoplado a proteína G, y por lo tanto tiene 7 dominios transmembrana. El gen del receptor de la LH está localizado en el cromosoma 2p21y contiene 11 exones⁽¹⁸⁾. La unión de la LH a su receptor activa la adenilato ciclase. A altas concentraciones de la hormona, la fosfolipasa C también es estimulada^(19, 20).

1.2.2.1. Mutaciones con pérdida de función en el receptor de la LH

Sólo se observan anomalías clínicas en pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones con pérdida de función. Estas mutaciones pro-

Tabla 1. Resistencia hormonal causada por mutaciones en receptores de membrana.

Mutación Endocrina	Enfermedad	Modo de Herencia	Localización Cromosómica
Receptor de la insulina	Resistencia a la insulina	AR, AD	19p13.3-13
Receptor de IGF-1	Baja talla Pre y Postnatal	AR, AD	15q26.3
GPR54 Receptor de la Kisspeptina	Hipogonadismo hipogonadotrófico y Pubertad precoz central	AR, AD	19p13.3
Receptor de la GnRH	Hipogonadismo hipogonadotrófico	AR	4q21.2
Receptor de la GHRH	Deficiencia de GH	AR	7p15-p14
Receptor de la TRH	Hipotiroidismo hipotalámico	AR	8q23
Receptor de la GH	Síndrome de Laron	AR	5p13-p12
Receptor de la TSH	Resistencia a la TSH	AR	14q31
Receptor de la LH	Hipogonadismo	AR	2p21
Receptor de la FSH	Insuficiencia ovárica; Espermatogénesis	AR	2p21-p16
Receptor de la PTH	Condrodisplasia de Blomstrand	AR	3p22-p21.1
Receptor de la ACTH	Insuficiencia adrenal	AR	18p11.2
Receptor V2 de la Vasopresina	Diabetes Insípida Nefrogénica	XL	Xq27-q28
Receptor del calcio	Hipercalcemia Hipocalciúrica	AD, AR	3q21-q24
Receptor de la AMH	Persistencia de los conductos de Müller	AR	12q13
Receptor de la Leptina	Obesidad	AR	1p31
Receptor 4 de la Melanocortina	Obesidad	AD	18q22
Receptor de LDL	Hipercolesterolemia	AR	19p13.2

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XL, Ligado a X.

ducen trastorno de la diferenciación sexual 46, XY con distinta expresividad clínica dependiendo de la extensión de la alteración del receptor. En los casos de una ausencia completa de respuesta a la LH/hCG los pacientes tienen unos genitales externos femeninos⁽²¹⁾. Hay presencia de testículos intraabdominales, sin embargo hay ausencia de estructuras müllerianas y au-

sencia de desarrollo mamario. Esta característica es importante para diferenciar este defecto en el receptor de LH de la insensibilidad completa a los andrógenos, en la que los pacientes presentan igualmente genitales externos femeninos, testículos intraabdominales y ausencia de derivados müllerianos pero en pubertad sí desarrollan aumento de la glándula mamaria. La con-

centración de testosterona es muy baja y contrasta con niveles muy elevados de LH y niveles normales o aumentados de AMH. Cuando la alteración del receptor es menos pronunciada, los pacientes son considerados hombres al nacimiento, pero presentan micropene algunas veces asociado a hipospadias⁽²²⁾.

Los pacientes 46, XX que presentan la mutación, muestran características sexuales primarias y algunas secundarias normales, pero presencia de amenorrea. Los bajos niveles de estradiol y progesterona no se incrementan ante la inyección de hCG y contrastan con altos niveles de LH y FSH. Se observa un desarrollo folicular normal hasta el estado antral, pero no hay folículos preovulatorios ni cuerpo lúteo⁽²²⁾.

1.2.3. El receptor de la FSH

La estructura del receptor de la FSH es muy parecida a la del receptor de la LH, de hecho su gen está localizado también en 2p21^(18, 23).

1.2.3.1. Mutaciones con pérdida de función en el receptor de la FSH

La insuficiencia ovárica prematura de etiología congénita es una enfermedad relativamente frecuente en la población finlandesa. Es causada por una mutación en el gen que codifica el receptor de la FSH, dicha mutación provoca que la maduración del receptor sea anormal, evitando su transporte hacia la superficie celular. Las pacientes presentan amenorrea y la ausencia o anormalidad de los caracteres sexuales secundarios. Los niveles de gonadotropinas son muy elevados. Los ovarios son atróficos y la biopsia demuestra la presencia de folículos primordiales y primarios, que no se desarrollan más allá de estos estadios⁽²⁴⁾.

Los hombres homocigotos para esta mutación están normalmente virilizados, tienen niveles normales de testosterona y LH, sus niveles séricos de FSH están moderadamente elevados y los de inhibina B son bajos, pero sus testículos están disminuidos en tamaño. Algunos de ellos son fértiles, mientras que otros tienen oligospermia más o menos pronunciada. Estas observaciones sugieren que la testosterona por si sola es suficiente para iniciar y mantener la espermatogénesis en humanos. Sin embargo la FSH es necesaria para la obtención de un tamaño testicular normal y al menos en algunos individuos para un recuento espermático normal⁽²⁵⁾.

En algunos casos hay sólo un defecto parcial en la señalización del receptor. En el caso de las mujeres con estas mutaciones, presentan amenorrea primaria y algunas veces disminución en los niveles séricos de estrógenos. Los niveles de FSH son muy altos. Sus ovarios tienen un tamaño normal y presentan folículos antrales. La maduración alcanzada por los folículos depende de la extensión del defecto en el receptor⁽²⁶⁾.

Aunque no se han descrito patologías equivalentes por ganancia de función en el receptor de FSH, como sí las hay en el de LH, algunos autores^(27, 28) han descrito un síndrome de hiperestimulación ovárica espontáneo, con niveles de gonadotropina coriónica normales no relacionados con los que se producen por la hiperestimulación con gonadotropina coriónica durante los procesos de fertilización in vitro. En estas entidades se han descrito formas mutantes del receptor de FSH con sensibilidades aumentadas a la gonadotropina coriónica.

1.2.4. El sistema de la kisspeptina/GPR54

El gen GPR54 [Receptor de Kiss1 (KISS1R)] localizado en 19p13.3 fue inicialmente identificado como un GPCR huérfano y la kisspeptina, una proteína producto del gen KISS1, fue posteriormente identificada como su ligando endógeno⁽²⁹⁾. Mutaciones de pérdida de función en GPR54 han sido detectadas como una nueva causa genética de hipogonadismo hipogonadotrófico aislado⁽³⁰⁾. Ambos genes son altamente expresados en el prosencéfalo en mayor cantidad en el núcleo periventricular anterolateral, el núcleo periventricular y el núcleo arqueado⁽³¹⁾.

El sistema de la kisspeptina/GPR54 juega un papel fundamental en los circuitos de retroalimentación negativa y positiva del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, aunque parte de los mecanismos moleculares a través de los cuales ejerce este importante papel permanecen aún desconocidos⁽³²⁾. Varios estudios han demostrado que la kisspeptina puede estimular la liberación de LH in vivo en una variedad de especies incluidos los humanos, emergiendo como un agonista extraordinariamente potente de la secreción de LH. Efectos similares de la kisspeptina en los niveles de FSH han sido reportados en roedores y humanos. Existe evidencia acumulada de que el sistema de la kisspeptina/GPR54 desencadena de forma directa el aumento en la secreción de GnRH siendo un regulador fundamental del eje neuroendocrino-reproductivo y del inicio de la pubertad^(31, 33, 34). De igual forma se ha demostrado en modelos animales que la señalización de GPR54 es indispensable en la vida perinatal para una apropiado desarrollo masculinizante de un número de rasgos sexuales dimórficos en la adultez mediante la regulación perinatal de la secreción de GnRH⁽³⁵⁾.

1.2.4.1. Asociación de la kisspeptina con síndromes de hipogonadismo hipogonadotrófico y pubertad precoz central

El hipogonadismo hipogonadotrófico aislado no sindrómico (HHA) se refiere a aquel en el que no existe afectación de otras hormonas hipofisarias y que no pertenece a un cuadro sindrómico definido (Prader Willi, Bardet Biedl, etc). A su vez, puede ser de etiología adquirida conocida o ser idiopática. Sea como fuere, el hipogonadismo hipogonadotrófico aislado idiopáti-

Tabla 2. Mutaciones inactivadoras del receptor de la TSH están asociadas con diferentes fenotipos clínicos y bioquímicos.

Grado de Resistencia	Alelos Mutantes	Modo de Herencia	TSH	T4 Libre	Ecografía Tiroidea
Completa	Dos	AR	↑↑↑	Baja	Profunda Hipoplasia
Parcial (Moderada)	Dos	AR	↑↑	Normal	Leve Hipoplasia o normal
Parcial (Leve)	Uno	AD	↑	Normal	Normal

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

co, se subdivide a su vez en dos grupos teniendo en cuenta la presencia (síndrome de Kallmann) o ausencia de anosmia. En ambos grupos, hasta la fecha, únicamente se han demostrado alteraciones moleculares en alrededor de un 30-40% de los pacientes^(29, 36).

Hasta la fecha, sólo 12 mutaciones en GPR54 han sido descritas en diferentes regiones del receptor, causando fenotipos de HHA de distinta severidad e incluso pubertad precoz⁽²⁹⁾. La heterogeneidad fenotípica de las mutaciones en GPR54 van desde mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas que originan un HHA con criptorquidia bilateral, micropene al nacimiento y ausencia de desarrollo puberal con gonadotropinas indetectables y pobre respuesta a la estimulación con GnRH que sugieren una alteración directa en la función testicular, hasta pacientes con defectos parciales que muestran un incremento progresivo en la respuesta hipofisiaria a la estimulación con GnRH llegando a alcanzar un patrón puberal casi completo, por lo que presentan un fenotipo de un retraso en la pubertad^(29, 31). Por otro lado también se han descrito mutaciones heterocigotas con ganancia de función asociados con una presentación clínica de pubertad precoz central^(37, 38).

1.2.5. Resistencia a la acción de la TSH

Se caracteriza por una sensibilidad alterada de las células tiroideas a la acción de la TSH. Se debe a alteraciones en el receptor de la TSH (TSHR) que están asociadas con manifestaciones clínicas heterogéneas dependiendo del grado de alteración del receptor (Ver Tabla 2). Más raramente puede ser originada por mutaciones inactivadoras en el gen GNAS1 que codifica la subunidad alfa de la proteína G y que también causa

distintos tipos de pseudohipoparatiroidismo y otras resistencias hormonales⁽³⁹⁾.

La resistencia a la TSH es causada por mutaciones con pérdida de función en TSHR, que llevan a una respuesta defectuosa del AMPc a la estimulación de la TSH, debido a una síntesis anormal del receptor, perdida de afinidad por la TSH, un transporte alterado del receptor a la superficie de la membrana o una transducción alterada de la señal.

La mayoría de las mutaciones tienen una herencia recesiva, aunque se han reportado algunas mutaciones heterocigotas con efecto dominante negativo⁽⁴⁰⁾.

Características clínicas: Se pueden encontrar altos niveles de TSH, niveles normales/reducidos de hormonas tiroideas, y una glándula tiroidea normal/hipoplásica en ausencia de autoinmunidad. Dependiendo del grado de insensibilidad, la presentación puede ser extremadamente variable, desde una forma severa de hipotiroidismo congénito hasta una forma leve con ligera elevación de la TSH en ausencia de signos y síntomas de hipotiroidismo⁽⁴⁰⁾.

Como la TSH es el mayor estímulo fisiológico para la función de los tirocitos y su proliferación, una profunda reducción en la sensibilidad tiroidea a la TSH es observada en los pacientes con resistencia completa, lo cual lleva a un hipotiroidismo severo con una severa hipoplasia de la tiroide y una marcada elevación de la TSH. Tales casos son típicamente diagnosticados en el tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito⁽⁴¹⁾. Cuando la resistencia a la TSH es incompleta, se presenta una condición llamada resistencia parcial a la TSH, que se caracteriza por la elevación de la TSH que

puede en algún grado compensar la reducida sensibilidad del tiroides observándose formas leves de hipotiroidismo. Los pacientes típicamente tienen un tiroides de un tamaño normal o reducido, altos niveles de TSH pero concentraciones séricas de hormonas tiroideas libres, en el rango normal⁽⁴²⁾.

Las formas dominantes de la resistencia a la TSH están asociadas a ligeras elevaciones de la TSH y una secreción normal de hormonas tiroideas y ausencia de signos y síntomas de hipotiroidismo⁽⁴³⁾.

1.2.6. Síndromes de resistencia a la ACTH e insuficiencia adrenal

Los síndromes de resistencia a la ACTH incluyen la deficiencia familiar de glucocorticoides o FGD (por sus siglas en inglés) y el síndrome Triple A. Una insuficiencia para producir glucocorticoides tiene efectos adversos en el metabolismo y la función inmune alterando la inhibición por retroalimentación negativa del hipotálamo y la hipófisis, resultando en una secreción aumentada de ACTH⁽⁴⁴⁾.

1.2.6.1. Síndrome triple A

También llamado síndrome de Allgrove se caracteriza por una insuficiencia adrenal, alacrimia (ausencia de lágrimas), acalasia y síntomas neurológicos progresivos. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Los pacientes pueden no presentar todos estos síntomas y la insuficiencia adrenal puede estar ausente. En presencia de insuficiencia adrenal, el 90% presenta una deficiencia aislada de glucocorticoides. El restante 10% puede desarrollar una deficiencia de mineralocorticoides por la destrucción de la corteza adrenal. Los pacientes con sospecha del síndrome requieren una cuidadosa investigación neurológica y análisis mutacional del gen AAAS⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

El síndrome ha sido ligado a una región en el cromosoma 12q13 donde se encuentra ubicado el gen AAAS. Se han reportado más de 30 mutaciones en este gen, el cual codifica una proteína llamada ALADIN (alacrimia, acalasia, insuficiencia adrenal y enfermedad neurológica) que se localiza en los poros nucleares⁽⁴⁸⁾, y es altamente expresada en la corteza adrenal y el tejido neuronal, lo cual se correlaciona con los sitios involucrados en el proceso de la enfermedad. Aunque su función aún permanece sin esclarecer, diferentes estudios han mostrado que está implicada en regular el transporte nucleocitoplasmático en estructuras neuroendocrinas, gástricas y cerebrales desempeñando un papel importante en el mantenimiento y desarrollo de determinados tejidos⁽⁴⁹⁾. Debido a que la corteza adrenal y el tejido neuronal son ambientes altamente oxidativos se ha hipotetizado que la deficiencia de ALADIN conduce a un desbalance en el sistema antioxidante celular llevando a un daño celular con resistencia a la acción de la ACTH, lo

cual conduce a una reducción en la producción del cortisol y en el 10 % de los casos afectando también la producción de mineralocorticoides⁽⁵⁰⁾.

1.2.6.2. Deficiencia familiar de glucocorticoides (FGD)

La FGD es una enfermedad genéticamente heterogénea, con una prevalencia muy baja menor 1 en 1.000.000. Se ha dividido en 3 tipos según los loci asociados con la enfermedad, sin embargo las 3 formas exhiben un fenotipo idéntico. La forma tipo 1 describe a pacientes que tienen mutaciones en el receptor MC2R de la ACTH localizado en 18p11.2⁽⁴⁴⁾. El receptor MC2R, es expresado casi exclusivamente en la corteza adrenal, y sus mutaciones llevan a una pérdida de afinidad por su ligando, la ACTH, lo cual conduce a una deficiencia en la producción de cortisol y perdida de la retroalimentación negativa resultando en altos niveles de ACTH⁽⁵¹⁾. En la FGD tipo 2 las mutaciones se localizan en el gen MRAP que codifica a la proteína accesoria del receptor 2 de la melanocortina, esta proteína es necesaria para el correcto plegamiento del receptor y su translocación a través de las membranas del retículo endoplasmático o su tráfico a la superficie celular^(44, 52). El término FGD3 es usado para describir a pacientes que no tienen mutaciones en ninguno de estos genes y cuya etiología es desconocida, pero se cree que mutaciones en otras proteínas accesorias pueden estar involucradas en su etiología⁽⁴⁴⁾.

Los pacientes con FGD generalmente presentan en la infancia temprana síntomas relacionados a una deficiencia de cortisol y un exceso de ACTH. En el periodo neonatal estos síntomas incluyen hipoglucemia, ictericia y shock. Usualmente se desarrolla una hiperpigmentación cutánea después de pocos meses de edad debido a la sobreestimulación del receptor de la ACTH/melanocortina (MC1R) debido a los altos niveles circulantes de ACTH. En niños mayores se pueden presentar un número de síntomas que varían desde episodios recurrentes de hipoglucemia y letargia, infecciones severas, convulsiones y shock⁽⁴⁴⁾. Las características bioquímicas incluyen unos niveles muy elevados de ACTH y bajos niveles o ausencia de cortisol sin deficiencia asociada de mineralocorticoides y alteración en el eje renina-aldosterona, algunos pacientes pueden presentar talla alta sin embargo el mecanismo de este último hallazgo aun no es bien entendido aunque se sabe que los altos niveles de ACTH actúan en los receptores de melanocortina en el hueso y el cartílago⁽⁵³⁾. Este trastorno tiene una herencia autosómica recesiva. El diagnóstico debe incluir pruebas de insuficiencia adrenal donde se evidencian niveles muy elevados de ACTH (con frecuencia exceden los 1.000 pg/ml) y bajos niveles de cortisol. Si estos valores no son diagnósticos, el test con SYNACTHEN® (ACTH) mostrará una alterada respuesta del cortisol. Se deben solicitar autoanticuerpos adrenales, ácidos grasos de cadena muy larga y niveles de 17α-hidroxiprogesterona para descartar otras causas posibles de insuficiencia adrenal primaria.

Tabla 3. Resistencia hormonal causada por mutaciones en receptores nucleares "clásicos".

Mutación Endocrina	Enfermedad	Modo de Herencia	Localización Cromosómica
Vitamina D	Raquitismo tipo 2 resistente a la vitamina D	AR	12q12-q14
Hormonas Tiroideas	Resistencia a las hormonas tiroideas	AD	3p24.3
Glucocorticoides	Resistencia a los glucocorticoides	AD	5q31
Mineralocorticoides	Pseudohipoaldosteronismo tipo 1	AR	4q31.1
Andrógenos	Resistencia a los andrógenos	XL,S	Xcen-q13
Estrógenos	Resistencia a los Estrógenos	AR, S	6p25.1

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XL, Ligado a X; S, Somático.

1.3. Mutaciones en receptores nucleares

La superfamilia de los receptores nucleares puede ser ampliamente dividida en receptores nucleares "clásicos", los cuales se unen a ligandos conocidos como el estradiol o la tiroxina, y en receptores "huérfanos" cuyos ligandos aún no han sido identificados. Sin embargo aunque pueden existir ligandos para algunos receptores huérfanos, otros pueden actuar sin ligando o en respuesta a otras vías de señalización. Los receptores nucleares actúan como factores de transcripción, estimulando o reprimiendo la expresión génica⁽¹⁾.

1.3.1. Receptores Hormonales nucleares clásicos

Las mutaciones en estos receptores pueden causar resistencia hormonal mediante la ausencia de unión de la hormona, llevando a una alteración en la unión con el ADN o modificando la actividad transcripcional, alterando la localización celular o mediante mecanismos de efecto dominante negativo⁽⁵⁴⁾. Las mutaciones en el receptor de andrógenos causan el síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Estas mutaciones pueden variar sin embargo, en su severidad. Algunas mutaciones eliminan la función del receptor de andrógenos y causan una forma completa del síndrome, mientras que otras mutaciones reducen parcialmente la función del receptor y causan en ocasiones formas menos severas de insensibilidad a los andrógenos.

Otro ejemplo lo constituyen las mutaciones descritas para el gen que codifica el receptor nuclear de la Vitamina D (VDR) las cuales originan el trastorno recesivo del raquitismo dependiente de la Vitamina D tipo 2 caracterizado por un incremento en los niveles circulantes del calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D3, forma activa de la vitamina D), hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo secundario llevando a la manifestación de un raquitismo severo con deformidades óseas, osteomalacia y en muchos casos alopecia⁽⁵⁵⁾. Distintas mutaciones inactivadoras también han sido reportadas para los receptores de los glucocorticoides, mineralocorticoides y como veremos más adelante para las hormonas tiroideas. (Ver tabla 3).

Muchos receptores nucleares tienen múltiples isoformas. Por ejemplo tanto el receptor de estrógenos (ER) como el de las hormonas tiroideas (TR) son codificados por genes alfa y beta. Como consecuencia, las mutaciones que eliminan una isoforma del receptor pueden no eliminar de forma completa la acción de la hormona⁽¹⁾.

1.3.2. Mutaciones en receptores nucleares huérfanos

Estos receptores son estructuralmente similares a los receptores nucleares clásicos, pero se considera que no tienen un ligando conocido. Las mutaciones en esos re-

Tabla 4. Resistencia hormonal y defectos causados por mutaciones en receptores nucleares “huérfanos”.

Mutación Endocrina	Enfermedad	Modo de Herencia	Localización Cromosómica
PPAR gamma 2	Obesidad, resistencia a la insulina	AD	3p25
Factor esteroidogénico-1	46,XY y 46, XX DDS insuficiencia adrenal	AD	9q33
DAX1	Hipoplasia Adrenal Congénita	XL	Xp21.3-p21.2
HNF4α	MODY 1	AD	20q12-q13.1

AD, autosómico dominante; XL, Ligado a X; DDS, desorden del desarrollo sexual.

ceptores se han asociado con anomalías del desarrollo así como también con síndromes de resistencia hormonal en órganos periféricos (Ver tabla 4). Aunque estos receptores son tradicionalmente clasificados como huérfanos, algunos ligandos han sido identificados para un número cada vez mayor de estos receptores⁽⁵⁶⁾.

1.4. Síndromes de resistencia hormonal por mutaciones en receptores nucleares

1.4.1. Resistencia a la acción de las hormonas tiroideas

La resistencia a las hormonas tiroideas RTH (por sus siglas en inglés resistance to thyroid hormone) es un raro síndrome causado por diferentes defectos moleculares que llevan a una disminución de la respuesta de los tejidos diana a la acción de niveles elevados circulantes de hormonas tiroideas. A pesar de esta presentación bioquímica específica, los fenotipos clínicos resultantes son extremadamente variables. El reconocimiento de la RTH es mandatorio debido a que su diagnóstico, manejo y seguimiento difiere de otras formas de disfunción tiroidea⁽³⁹⁾. Al menos tres diferentes alteraciones moleculares pueden causar RTH en humanos^(57, 58), sin embargo a continuación solo se abordarán las mutaciones en el gen que codifica la isoforma beta del receptor de la hormona tiroidea (TRβ).

Han sido identificadas cerca de 110 mutaciones diferentes en el gen TRβ en los pacientes con RTH. Las mutaciones que ocurren en el dominio de unión del li-

gando alteran la capacidad del receptor para unirse a la T3 en todos los casos^(39, 59).

Los pacientes con mutaciones en el gen TRβ se caracterizan bioquímicamente por presentar niveles elevados de hormonas tiroideas circulantes libres (T3L y T4L) en presencia de concentraciones medibles de TSH. La RTH se presenta con una alta variabilidad clínica que va desde retardo mental y un retardo en la maduración ósea hasta signos y síntomas de tirotoxicosis. Sin embargo la gran mayoría de los pacientes han sido descritos como eutiroideos, siendo la característica distintiva la presencia de bocio⁽⁶⁰⁾.

El fenotipo clínico variable de los pacientes con RTH puede ser debido a distintos grados de resistencia periférica en los pacientes, así como también a una resistencia variable en diferentes tejidos dentro de un solo individuo⁽³⁹⁾.

La distribución diferente de las distintas isoformas del receptor en los tejidos puede en parte explicar esta variabilidad. El hígado y la hipófisis expresan predominantemente las isoformas del receptor beta, mientras que la isoforma alfa es el mayor receptor detectado en el miocardio. Por lo tanto las mutaciones en la isoforma beta son las que se asocian con resistencia hepática e hipofisaria lo que se evidencia por una TSH no suprimida, mientras que la taquicardia con frecuencia vista en estos pacientes representa un sensibilidad cardíaca normal a la acción de concentraciones elevadas de hormonas tiroideas mediada por la isoforma alfa del receptor la cual es normal^(39, 60).

Diagnóstico: Varias condiciones están asociadas con altos niveles de hormonas tiroideas y una TSH no suprimida. Por lo tanto es mandatorio verificar la validez de las medidas de las hormonas, se deben confirmar 2 veces los niveles elevados de hormonas tiroideas libres y descartar enfermedad no tiroidea, trastornos psiquiátricos y medicamentos en los antecedentes del paciente. Se debe diferenciar la RTH con síntomas hipertiroides de un tumor hipofisario secretor de TSH^(39, 59).

Conclusión

Los síndromes de resistencia hormonal causados por mutaciones en los receptores incluyen un gran número de patologías y defectos hereditarios que han sido identificados gracias a los recientes avances en el diagnóstico molecular. La caracterización de los genes que codifican los receptores ha permitido dilucidar la anormalidad molecular presente en muchos de los síndromes de resistencia hormonal, mejorando nuestro entendimiento acerca de la patogénesis de las enfermedades endocrinas pediátricas. Cada día los nuevos hallazgos sobre los mecanismos fisiopatológicos que afectan los diferentes ejes hormonales, aclaran los aspectos genéticos y nos conducen a entender mejor la gran heterogeneidad clínica presente en estas enfermedades. Esto redunda en un afinamiento en la estrategia diagnóstica, la terapéutica y el tipo de seguimiento que se hace en estos pacientes, contribuyendo así a un mejor enfoque y asesoría y por lo tanto a una eventual mejoría en su calidad de vida.

Referencias Bibliográficas

1. Jameson JL. Molecular mechanisms of end-organ resistance. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14 Suppl A:S45-50.
2. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1085-95..
3. Yeo GS, Lank EJ, Farooqi IS, Keogh J, Challis BG, O'Rahilly S. Mutations in the human melanocortin-4 receptor gene associated with severe familial obesity disrupts receptor function through multiple molecular mechanisms. *Hum Mol Genet.* 2003;12(5):561-74.
4. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, et al. Mutations in the human Ca(2+) -sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell.* 1993;75(7):1297-303.
5. Seminara SB, Beranova M, Oliveira LM, Martin KA, Crowley WF, Jr., Hall JE. Successful use of pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) for ovulation induction and pregnancy in a patient with GnRH receptor mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;185(2):556-62..
6. Taylor SI, Kadowaki T, Accili D, Cama A, Kadowaki H, McKeon C, et al. Mutations in the insulin receptor gene in genetic forms of insulin resistance. *Recent Prog Horm Res.* 1990; 46:185-213; discussion -7.
7. Taylor SI, Cama A, Accili D, Barbetti F, Imano E, Kadowaki H, et al. Genetic basis of endocrine disease. 1. Molecular genetics of insulin resistant diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;173(6):1158-63.
8. Berger D, Barroso I, Soos M, Yeo G, Schafer AJ, O'Rahilly S, et al. Genetic variants of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) in syndromes of severe insulin resistance. Functional analysis of Ala-513Pro and Gly1158Glu IRS-1. *Diabet Med.* 2002;19(10):804-9..
9. Walenkamp MJ, Losekoot M, Wit JM. Molecular IGF-1 and IGF-1 receptor defects: from genetics to clinical management. *Endocr Dev.* 2013;24: 128-37.
10. Imbeaud , Faure E, Lamarre I, Mattei MG, di Clemente N, Tizard R, et al. Insensitivity to anti-mullerian hormone due to a mutation in the human anti-mullerian hormone receptor. *Nat Genet.* 1995;11(4):382-8..
11. Amselem S, Sobrier ML, Duquesnoy P, Rappaport R, Postel-Vinay MC, Gourmelen M, et al. Recurrent nonsense mutations in the growth hormone receptor from patients with Laron dwarfism. *J Clin Invest.* 1991;87(3):1098-102.
12. Stojilkovic SS, Reinhart J, Catt KJ. Gonadotropin-releasing hormone receptors: structure and signal transduction pathways. *Endocr Rev.* 1994;15(4): 462-99.
13. Kottler ML, Lorenzo F, Bergametti F, Commercon P, Souchier C, Counis R. Subregional mapping of the human gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRH-R) gene to 4q between the markers D4S392 and D4S409. *Hum Genet.* 1995;96(4):477-80.
14. de Roux N, Milgrom E. Inherited disorders of GnRH and gonadotropin receptors. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;179(1-2):83-7..

15. de Roux N, Young J, Brailly-Tabard S, Misrahi M, Milgrom E, Schaison G. The same molecular defects of the gonadotropin-releasing hormone receptor determine a variable degree of hypogonadism in affected kindred. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):567-72.
16. de Roux N, Young J, Misrahi M, Schaison G, Milgrom E. Loss of function mutations of the GnRH receptor: a new cause of hypogonadotropic hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12 Suppl 1:267-75.
17. de Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Chanson P, Schaison G, et al. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1597-602.
18. Rousseau-Merck MF, Atger M, Loosfelt H, Milgrom E, Berger R. The chromosomal localization of the human follicle-stimulating hormone receptor gene (FSHR) on 2p21-p16 is similar to that of the luteinizing hormone receptor gene. *Genomics.* 1993;15(1):222-4.
19. Loosfelt H, Misrahi M, Atger M, Salesse R, Vu Hai-Luu Thi MT, Jolivet A, et al. Cloning and sequencing of porcine LH-hCG receptor cDNA: variants lacking transmembrane domain. *Science.* 1989;245(4917):525-8.
20. McFarland KC, Sprengel R, Phillips HS, Kohler M, Rosemblit N, Nikolic K, et al. Lutropin-choriogonadotropin receptor: an unusual member of the G protein-coupled receptor family. *Science.* 1989;245(4917):494-9.
21. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev.* 2000;21(5):551-83.
22. Misrahi M, Meduri G, Pissard S, Bouvattier C, Beau I, Loosfelt H, et al. Comparison of immunocytochemical and molecular features with the phenotype in a case of incomplete male pseudohermaphroditism associated with a mutation of the luteinizing hormone receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2159-65..
23. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev.* 1997;18(6):739-73.
24. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell.* 1995;82(6):959-68.
25. Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J, Vaskivuo T, Huhtaniemi IT. Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet.* 1997;15(2):205-6. .
26. Touraine P, Beau I, Gougeon A, Meduri G, Desroches A, Richard C, et al. New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype. *Mol Endocrinol.* 1999;13(11): 1844-54.
27. Smits G, Olatunbosun O, Delbaere A, Pierson R, Vassart G, Costagliola S. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. *N Engl J Med.* 2003;349(8):760-6.
28. Vasseur C, Rodien P, Beau I, Desroches A, Gerard C, de Poncheville L, et al. A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(8):753-9.
29. Nimri R, Lebenthal Y, Lazar L, Chevrier L, Phillip M, Bar M, et al. A novel loss-of-function mutation in GPR54/KISS1R leads to hypogonadotropic hypogonadism in a highly consanguineous family. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E536-45..
30. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chausain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the Kiss1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(19):10972-6.
31. Papaoiconomou E, Msaouel P, Makri A, Diamanti-Kandarakis E, Koutsilieris M. The role of kisspeptin/GPR54 in the reproductive system. *In Vivo.* 2011;25(3):343-54.
32. Gan EH, Quinton R. Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. *Prog Brain Res.* 2010;181:111-26.
33. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(6):2129-34.
34. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, et al. A role for

- kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2004;145(9):4073-7.
35. Kauffman AS, Park JH, McPhie-Lalmansingh AA, Gottsch ML, Bodo C, Hohmann JG, et al. The kisspeptin receptor GPR54 is required for sexual differentiation of the brain and behavior. *J Neurosci*. 2007;27(33):8826-35.
36. Dungan HM, Gottsch ML, Zeng H, Gragerov A, Bergmann JE, Vassilatis DK, et al. The role of kisspeptin-GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone. *J Neurosci*. 2007;27(44):12088-95.
37. Luan X, Zhou Y, Wang W, Yu H, Li P, Gan X, et al. Association study of the polymorphisms in the KISS1 gene with central precocious puberty in Chinese girls. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(1):113-8.
38. Rhee YJ, Lee KH, Eun SH, Choi BM, Chae HW, Kwon AR, et al. Serum kisspeptin levels in Korean girls with central precocious puberty. *J Korean Med Sci*. 2011;26(7):927-31.
39. Beck-Peccoz P, Persani L, Calebiro D, Bonomi M, Mannavola D, Campi I. Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(4):529-46.
40. Refetoff S. Resistance to thyrotropin. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(8):770-9.
41. Abramowicz MJ, Duprez L, Parma J, Vassart G, Heinrichs C. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest*. 1997;99(12):3018-24.
42. Sunthornthepvarakui T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Brief report: resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med*. 1995;332(3):155-60.
43. Calebiro D, de Filippis T, Lucchi S, Covino C, Pani-gone S, Beck-Peccoz P, et al. Intracellular entrapment of wild-type TSH receptor by oligomerization with mutants linked to dominant TSH resistance. *Hum Mol Genet*. 2005;14(20):2991-3002.
44. Metherell LA, Chan LF, Clark AJ. The genetics of ACTH resistance syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(4):547-60..
45. Prpic I, Huebner A, Persic M, Handschug K, Pavletic M. Triple A syndrome: genotype-phenotype assessment. *Clin Genet*. 2003;63(5):415-7.
46. Houlden H, Smith S, De Carvalho M, Blake J, Mathias C, Wood NW, et al. Clinical and genetic characterization of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain*. 2002;125(Pt 12):2681-90.
47. Persic M, Prpic I, Huebner A, Severinski S. Achalasia, alacrima, adrenal insufficiency, and autonomic dysfunction: double A, triple A, or quaternary A syndrome? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(4):503-4.
48. Storr HL, Clark AJ, Priestley JV, Michael GJ. Identification of the sites of expression of triple A syndrome mRNA in the rat using in situ hybridisation. *Neuroscience*. 2005;131(1):113-23.
49. Capataz Ledesma M, Mendez Perez P, Rodriguez Lopez R, Galan Gomez E. [Allgrove syndrome (triple A). Finding of a mutation not described in the AAAS gene]. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(2):109-12.
50. Prasad R, Metherell LA, Clark AJ, Storr HL. Deficiency of ALADIN impairs redox homeostasis in human adrenal cells and inhibits steroidogenesis. *Endocrinology*. 2013;154(9):3209-18.
51. Chan LF, Clark AJ, Metherell LA. Familial glucocorticoid deficiency: advances in the molecular understanding of ACTH action. *Horm Res*. 2008;69(2):75-82.
52. Ramachandran P, Penhoat A, Naville D, Begeot M, Osama Abdel-Wareth L, Reza Sedaghatian M. Familial glucocorticoid deficiency type 2 in two neonates. *J Perinatol*. 2003;23(1):62-6..
53. Elias LL, Huebner A, Metherell LA, Canas A, Warne GL, Bitti ML, et al. Tall stature in familial glucocorticoid deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;153(4):423-30.
54. McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Griffin JE, Wilson JD. Genetic basis of endocrine disease. 4. The spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;136(1):17-23.
55. Shafeeghi Y, Momenin N, Esfahani T, Reyniers E, Wuyts W. Vitamin D-dependent rickets type II: report of a novel mutation in the vitamin D receptor gene. *Arch Iran Med*. 2008;11(3):330-4.
56. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999;402(6764):880-3.

57. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet.* 2004;74(1):168-75. PubMed PMID: 14661163.
58. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, Lado-Abeal J, Majed FA, Moeller LC, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet.* 2005;37(11):1247-52.
59. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid.* 1994 Summer;4(2):225-32.
60. Takeda K, Sakurai A, DeGroot LJ, Refetoff S. Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor-beta gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(1):49-55.

Factores a tener en cuenta en la interpretación de los resultados de la concentración sérica del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1)

Factors to manage for interpreting insulin-like growth factor 1 (IGF-1) serum levels

Maria Luisa Granada Ybern¹, Laura Audí Parera², Alba Leis Sestayo¹, Rocío Alfayate Guerra³, Ángeles Aniel Quiroga⁴, Elías Álvarez García⁵, Myriam Ben Abdelhanin⁶, Eugenio Berlanga Escalera⁷, Gregori Casals Mercadal⁸, Roser Ferrer Costa⁹, Concepción García Lacalle¹⁰, Nieves López Lazareno¹¹, Raúl Rigo Bonnin¹², María Eugenia Torregrosa Quesada¹³, Comisión de Hormonas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular

¹Servicio de Bioquímica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona (España)

²Unidad Endocrinología Pediátrica. CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Barcelona (España)

³Laboratorio de Hormonas. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante (España)

⁴Laboratorio de Hormonas. Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario de Cruces. Bilbao (España)

⁵Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Xeral Complexo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra (España)

⁶Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

⁷Servicio de Bioquímica. UDIAT-Centre Diagnòstic. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona (España)

⁸Servicio de Bioquímica. Hospital Clínic. Barcelona (España)

⁹Servicio de Bioquímica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona (España)

¹⁰Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid (España)

¹¹Servicio de Bioquímica. Laboratorio de Hormonas y Biomarcadores. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España)

¹²Área de Bioquímica Especial. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona (España)

¹³Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa, Alicante

Introducción

El diagnóstico bioquímico de los trastornos del eje somatotropo se realiza mediante la medición de la concentración en el suero de las principales hormonas de este eje: la somatotropina o hormona de crecimiento (GH), los factores de crecimiento a través de los cuales realiza su acción, en especial el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1) y algunas de sus proteínas transportadoras reguladas también por la GH, como la proteína 3 enlazante del factor de crecimiento insulinoide (IGFBP-3) o la subunidad ácido-lábil (ALS)⁽¹⁾.

El IGF-1 es un péptido con una estructura homóloga a la proinsulina que se sintetiza en el hígado y en múltiples tejidos bajo la acción de la GH. Tiene acción estimuladora del crecimiento, potencia la acción de la insulina y regula la proliferación celular. Ejerce un retrocontrol negativo sobre la secreción de la GH, a nivel hipofisario e hipotalámico. Es el principal marcador periférico de acción de la GH y es el que mejor se correlaciona con el estado secretor de GH en la vida postnatal. La medición de su concentración en el suero es útil en el diagnóstico de los déficits de secreción de GH, aunque tiene una baja sensibilidad diagnóstica. En cambio, para el diagnóstico del exceso de secreción de GH, esta magnitud presenta una elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas^(2,3).

La medición de la concentración de IGF-1 en el suero es especialmente importante en los casos de insensibilidad o resistencia a la GH, en los que sus valores

Correspondencia:

Maria Luisa Granada Ybern
Servicio de Bioquímica
Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona
mgranada.germanstrias@gencat.net

son muy bajos mientras que los de la GH pueden estar aumentados.

La insensibilidad a la GH o déficit primario de IGF-1 se caracteriza por una inadecuada producción de IGF-1 a pesar de que la secreción de GH sea suficiente. Desde el punto de vista clínico los pacientes presentan un trastorno grave del crecimiento. La forma clásica de insensibilidad a la GH es el síndrome de Laron⁽⁴⁾ causado por mutaciones en el receptor de la GH. Sin embargo, recientemente, se han descrito alteraciones en distintos genes que codifican a las proteínas que participan en la cascada de señalización de este receptor (como STAT5B), así como en los genes que codifican el propio IGF-1 (IGF-1), su receptor (IGF1R) y la subunidad ácido-lábil (ALS)⁽⁵⁾. Actualmente, se considera que existe un amplio espectro de síndromes de resistencia a la GH causados por defectos en distintas localizaciones del eje somatotropo⁽⁶⁾ que difieren en ciertas características clínicas y en sus comorbilidades asociadas, según el tipo de alteración genética. Todos ellos presentan como denominador común, la presencia de un retraso muy importante del crecimiento (talla<-3 SD) y una concentración de IGF-1 en el suero muy disminuida⁽⁷⁾.

I. Factores a considerar en relación a la medición de la concentración de IGF-1 en el suero

La concentración de IGF-1 en el suero se mide actualmente en un gran número de laboratorios clínicos. Sin embargo, para poder interpretar sus resultados de forma adecuada es necesario conocer una serie de factores inherentes a su propia fisiología, así como diferentes aspectos metodológicos que influyen en su medición.

I.1.1. Variabilidad biológica interindividual de la IGF-1

Las concentraciones de IGF-1 presentan grandes variaciones en función de la edad, el sexo y el desarrollo puberal. Durante los primeros años de la vida las concentraciones son muy bajas, aumentando progresivamente durante la infancia hasta presentar un fuerte incremento al llegar a la pubertad, que se acompaña de un aumento paralelo de la secreción de GH y de esteroides gonadales. Sus concentraciones son máximas en el adulto joven y, a partir de entonces, durante la vida adulta se produce una disminución lenta y progresiva de las mismas. Las concentraciones de IGF-1 son algo más elevadas en el sexo femenino, sobre todo en la pubertad, adelantándose en 1-2 años al pico máximo observado para los varones, debido fundamentalmente a las diferencias madurativas^(8,9). Por el contrario, en adultos, el promedio de sus concentraciones en hombres es algo más elevado que en mujeres, aunque en muchos estudios estas diferencias no llegan a ser significativas⁽¹⁰⁾.

I.1.2. Variabilidad biológica intraindividual de la IGF-1

La concentración de IGF-1 presenta una gran variabilidad biológica intraindividual. En diversos estudios se ha observado que las concentraciones de IGF-1 obtenidas en individuos sanos, en un periodo de tiempo comprendido entre 2 y 3 semanas, pueden variar entre el 10% y el 36%^(11,12). Teniendo presente esta gran variabilidad biológica, el diagnóstico debería llevarse a cabo tras realizar varias mediciones de esta magnitud a lo largo de un periodo de tiempo determinado y no a partir de un único resultado puntual, en especial, cuando las concentraciones de IGF-1 se hallan cerca de los límites de decisión clínica⁽³⁾.

A diferencia de las concentraciones de GH en el suero, las concentraciones de IGF-1 son relativamente estables a lo largo del día. No presentan ritmo circadiano ni fluctuaciones significativas relacionadas con la ingesta de alimentos.

I.1.3. Estado nutricional

El estado nutricional afecta considerablemente a las concentraciones de IGF-1 y a alguna de sus proteínas transportadoras, en especial la proteína 1 enlazante del factor de crecimiento insulinoide (IGFBP-1). En situaciones de malnutrición o ayuno prolongado así como en estados catabólicos, diabetes mellitus descompensada, insuficiencia hepática o renal, se produce una resistencia a la acción de la GH que da lugar a que las concentraciones de IGF-1 estén disminuidas.

I.2.1. Separación de las proteínas transportadoras

El IGF-1 circula en su mayor parte unido a proteínas transportadoras de alta afinidad formando complejos de alto peso molecular, fundamentalmente con la IGFBP-3 y la ALS, de forma que para medir la concentración de IGF-1 total es necesario realizar una separación previa⁽¹³⁾. El método de referencia para separar el IGF-1 de sus proteínas transportadoras es la cromatografía de exclusión molecular o de filtración en gel, que emplea una columna Sephadex® (columna rellena de una resina de dextrano) como fase estacionaria y una solución acuosa a pH ácido como fase móvil. Este método es muy laborioso y por consiguiente no es aplicable para la mayoría de laboratorios clínicos, por lo que en la práctica clínica se han utilizado diferentes métodos de extracción para separar los IGFs de sus proteínas transportadoras, con una eficiencia variable, como la extracción en fase sólida, la precipitación con ácido-etanol o la ultracentrifugación, entre otros⁽¹⁴⁾. En la actualidad, el método más utilizado es la separación funcional con exceso de IGF-2 descrito inicialmente por Blum et al.⁽¹⁵⁾ ya que se ha podido adaptar fácilmente a diferentes plataformas de inmunoanálisis automatizados. Este método consiste en acidificar el medio para romper el

Tabla 1. Características de los principales analizadores para medir la concentración de IGF-1 en el suero.

	Immulfite® Siemens	iSYS® IDS	Liaison® DiaSorin
Tipo de inmunoanálisis	Sandwich	Sandwich	Sandwich
Sistema de detección	Quimiluminiscente	Quimiluminiscente	Quimiluminiscente
Material de referencia	WHO IRR 87/518	WHO IRR 02/254	WHO IRR 02/254
Límite de cuantificación	20 ng/mL	4,4 ng/mL	3 ng/mL
Sensibilidad funcional	25 ng/mL*	8,8 ng/mL	15 ng/mL

* No se especifica pero la menor concentración de IGF-1 reportada es de 25 ng/mL

complejo ternario IGF/IGFBP/ALS, y añadir posteriormente un exceso de IGF-2 para bloquear los lugares de unión de la IGFBP-3, quedando así el IGF-1 libre en la muestra para que su concentración pueda ser medida.

I.2.2. Procedimientos de medida

No existe un procedimiento de medida de referencia o “gold standard” para la medición de la concentración de IGF-1 en el suero. El procedimiento utilizado en los laboratorios clínicos es el inmunoanálisis, es decir se basa en la reacción antígeno-anticuerpo (anticuerpos que reconocen la molécula de IGF-1). Inicialmente, se utilizaron radioinmunoanálisis competitivos que empleaban anticuerpos policlonales y marcaje con isótopos radioactivos. Posteriormente, aparecieron los inmunoanálisis no competitivos o tipo “Sandwich” con dos anticuerpos monoclonales, dotados de una mayor sensibilidad y especificidad analítica⁽¹⁶⁾. La aparición de inmunoanálisis con detección quimioluminiscente permitió que éstos se pudieran automatizar y, en la actualidad, la mayoría de laboratorios clínicos utilizan estos procedimientos automatizados para medir la concentración de IGF-1⁽¹⁷⁾.

Durante varios años la mayoría de los inmunoanálisis utilizados estaban calibrados frente al patrón internacional WHO NIBSC 87/518. Se trataba de un patrón de baja pureza (alrededor del 44%), cuyo contenido proteico fue asignado mediante consenso. Posteriormente se demostró, mediante un análisis cuantitativo de aminoácidos, que la concentración asignada era superior a la “real”⁽¹⁸⁾ y, por lo tanto, la mayoría de datos sobre las concentraciones de IGF-1 disponibles en la literatura sobreestiman las concentraciones reales de IGF-1. En el año 2009 se aprobó un nuevo patrón internacional para la IGF-1, codificado como WHO NIBSC IS 02/254, que contiene IGF-1 recombinante (r-IGF-1) con una pureza superior al 97%⁽¹⁹⁾. El uso del nuevo patrón se ha traducido en que las concentraciones de IGF-1 obtenidas son más bajas.

II. Situación actual de los procedimientos de medida utilizados para medir la concentración de IGF-1 en el suero

El estado actual de los inmunoanálisis para la IGF-1 es la progresiva implantación de los procedimientos automatizados en los laboratorios clínicos. Las principales plataformas para medir la concentración de IGF-1 disponibles en nuestro país son los analizadores de la serie Immulfite® (Siemens Healthcare Diagnostics)⁽²⁰⁾, el analizador IDS-iSYS® (Immunodiagnostics Systems; IDS)⁽²¹⁾ y los analizadores de la serie Liaison® (DiaSorin)⁽²²⁾, cuyas características principales se muestran en la tabla 1. Todos ellos utilizan el mismo método de separación de las proteínas transportadoras, 2 anticuerpos monoclonales anti-IGF-1 y la quimioluminiscencia como sistema de detección. Existen, sin embargo, diferencias en el patrón internacional frente al que están calibrados. Mientras que los analizadores Liaison® (DiaSorin) y IDS-iSYS® (IDS) ya están calibrados frente al nuevo patrón de referencia WHO NIBSC IS 02/254, tal como recomiendan las guías internacionales, los analizadores Immulfite® (Siemens) siguen calibrados frente al patrón WHO NIBSC 87/518, por lo que los resultados para estos últimos analizadores son mucho más elevados⁽²³⁾.

Existen también diferencias en la sensibilidad o límite de cuantificación entre estos analizadores, es decir en la menor concentración de IGF-1 que puede distinguirse de “cero” o de un blanco adecuado, así como en la sensibilidad funcional, es decir la mínima concentración de IGF-1 que puede medirse de una manera fiable con cada analizador. A pesar de que los analizadores actuales tienen mucha mayor sensibilidad que los radioinmunanálisis clásicos, la menor concentración que se puede medir con el método de Immulfite® (Siemens) es de 25 ng/mL, mientras que con los otros 2 ensayos, la mínima concentración que podemos medir con garantía es de 8,8 ng/mL para IDS-iSYS® y de 15 ng/mL para Liaison® (tabla 1).

III. Expresión de los resultados de la concentración de IGF-1 en el suero

Cuando se realizan mediciones de magnitudes que presentan una gran variación de valores en función de la edad y el sexo, como por ejemplo medidas antropométricas como la talla y el peso o algunas magnitudes hormonales, los resultados obtenidos en un individuo en concreto se deben comparar con los valores obtenidos en una población de referencia que han sido calculados a partir de diferentes estadísticos como la media, la mediana y los percentiles o bien, mediante el cálculo de la puntuación de desviación estándar o SDS (acrónimo del inglés Standard Deviation Score) o puntuación Z. El uso de la SDS es una práctica habitual en pediatría para expresar los datos antropométricos⁽²⁴⁾. El sistema SDS expresa el número de desviaciones estándar o puntuaciones Z en que un dato se sitúa por encima o por debajo de la media o la mediana de la población de referencia. En el sistema SDS, los valores de la población de referencia siguen una distribución normal (distribución de Laplace-Gauss) donde el valor de la media o de la mediana se corresponde con el 0 y el intervalo comprendido entre +2 SDS (percentil 97,5) y -2 SDS (percentil 2,5) contiene el 95% de los valores.

La fórmula para calcular SDS es:

$SDS = (\text{valor observado} - \text{valor de la mediana de la población de referencia}) / [\text{valor de la desviación estándar de la población de referencia}]$

Las guías internacionales aconsejan expresar los resultados de la concentración de IGF-1 en el suero respecto a una población de referencia de la misma edad y sexo⁽³⁾. Sin embargo, los valores de referencia de IGF-1 no siguen una distribución normal, por lo que para calcular el SDS debe realizarse una transformación matemática previa que consiga la normalización de estos datos. Esto complica en gran medida el cálculo de SDS que debe realizarse a través de hojas de cálculo o mediante programas que nos faciliten esta tarea.

En la figura 1 se representa de forma gráfica los valores de referencia para la concentración de IGF-1, en ng/mL, para los analizadores Liaison® (DiaSorin) así como la representación gráfica de dichos valores expresados en SDS.

Algunas estrategias utilizadas para normalizar la distribución de los valores de la concentración de IGF-1 consisten en aplicar transformaciones logarítmicas o exponenciales de las mismas.

Por ejemplo, los valores de referencia de los analizadores Immulite® (Siemens) se pueden normalizar realizando una transformación logarítmica de los mismos, así el cálculo de SDS se podría realizar a partir de la siguiente fórmula:

$SDS = (\ln \text{IGF-1 en el paciente} - \ln \text{de la mediana de IGF-1 en el grupo de edad}) / [\text{desviación estándar del IGF-1 (Ln) grupo de edad}]$

Ln: logaritmo neperiano

En el caso de los analizadores Liaison® (DiaSorin) y IDS-ISYS® (IDS) se puede realizar el cálculo de SDS tras elevar los valores a $(0,4)$. En estos casos, el cálculo de la SDS se realizaría mediante la siguiente fórmula:

$SDS = [(\text{IGF-1}^{(0,4)} \text{ en el paciente}) - (\text{mediana de IGF-1}^{(0,4)} \text{ en el grupo de edad})] / [\text{desviación estándar del IGF-1}^{(0,4)} \text{ en el grupo de edad}]$

Sin embargo, en la práctica clínica habitual, es suficiente conocer si la concentración de IGF-1 de un paciente está dentro de los valores de referencia (entre -2SDS y +2SDS).

En la actualidad los proveedores de los analizadores proporcionan valores de referencia, por edad y sexo, obtenidos a partir de un número adecuado de sujetos presuntamente sanos. Estos datos están disponibles en los folletos de cada uno de los equipos de reactivos de cada analizador y cada laboratorio los facilitará al clínico que lo solicite^(20,21,22).

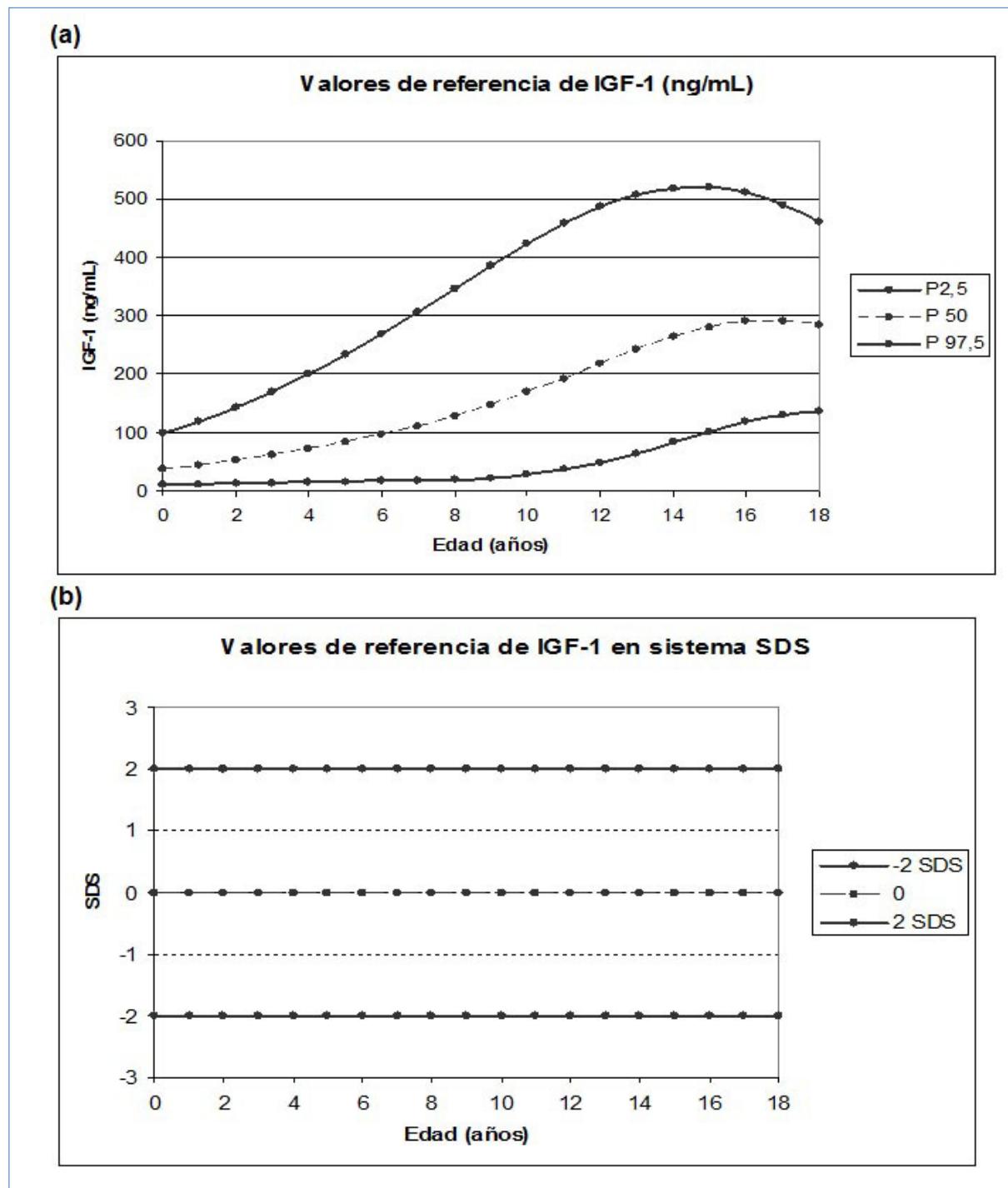
Además, en algunos casos, estos datos pueden obtenerse de artículos publicados en la literatura. En ellos se detalla la población de referencia utilizada, el número de individuos en cada grupo (edad y sexo) así como los cálculos realizados para su obtención^(25,26,27).

En la tabla 2 se muestran las concentraciones de IGF-1 equivalentes a -2 SDS (percentil 2,5) para los analizadores más frecuentemente utilizados, para individuos con una edad comprendida entre 0 y 18 años de edad. Por otro lado, en la Figura 2, puede observarse la representación gráfica de dichos valores.

A modo de ejemplo, en una niña de 8 años, una concentración de IGF-1 de 63 ng/mL se hallará dentro del intervalo de referencia si el resultado lo hemos obtenido con el analizador IDS-ISYS® (-1,79 SDS) o con un analizador Liaison® (-1,45 SDS), pero si la medición se ha realizado con un analizador Immulite® el resultado será patológico (+2,0 SDS).

Un niño de 6 años con una concentración de IGF-1 en el suero de 50 ng/mL será estrictamente normal si el resultado se ha obtenido con un analizador Liaison® (-0,9 SDS), pero estará por debajo del intervalo de referencia respecto al grupo de su misma edad y sexo si la medición se ha realizado con el analizador IDS-ISYS® (-2,16 SDS) o con un analizador Immulite® (-2,08 SDS).

Figura 1. Representación gráfica de los valores de referencia (en ng/mL) de IGF-1 en el suero (P-2,5 / P-50 / P-97,5) con el analizador Liaison (DiaSorin) (a) y representación gráfica de los valores transformados del intervalo comprendido entre \pm 2 SDS (b).



IV. Conclusión

Existe mucha variabilidad en los resultados de la concentración de IGF-1 en el suero medidos por diferentes analizadores ya que, a los factores clásicos de discrepancia como son los diferentes anticuerpos y la estandarización, se añade la variabilidad de los métodos para separar las proteínas transportadoras⁽¹⁰⁾.

Esta variabilidad entre los inmunoanálisis y entre sus valores de referencia para la concentración de IGF-1 en el suero hace que los resultados obtenidos con diferentes procedimientos de medida no sean intercambiables. Por ello, es de gran utilidad transformar las concentraciones de IGF-1 en puntuaciones de desviación estándar (SDS) respecto a la edad, sexo y estadio puberal, si se dispone de estos valores. Para

Figura 2. Concentración de IGF-1 en el suero equivalente a -2,0 SDS para sexo masculino (a) y sexo femenino (b) en tres analizadores.

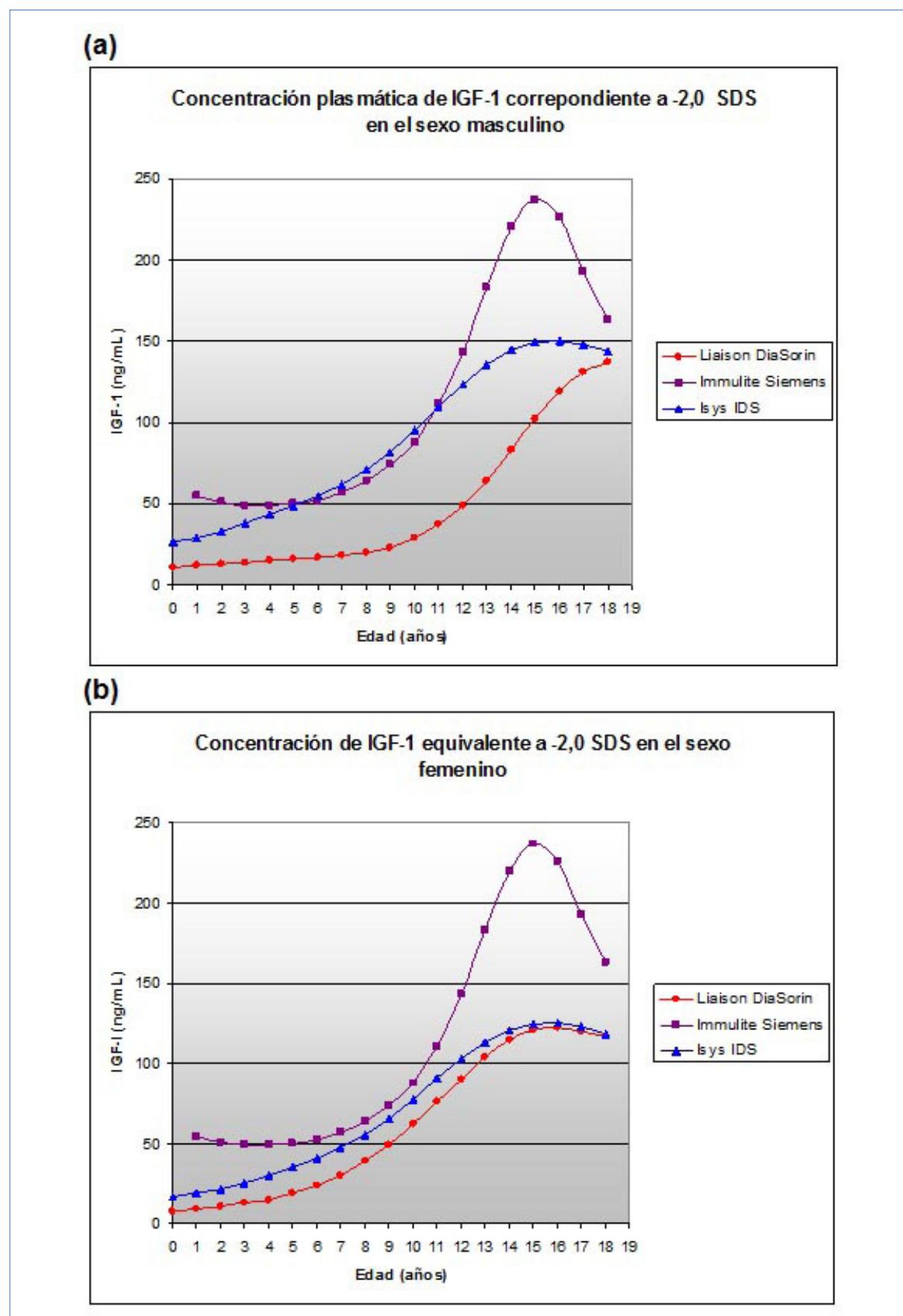


Tabla 2. Concentración de IGF-1 en el suero (ng/ml) correspondiente a -2 SDS en los tres analizadores.

Immulite® (Siemens) ^a		IDS-iSYS® (IDS)		Liaison® (DiaSorin)	
Edad (años)	Sexo masculino y femenino	Sexo femenino	Sexo masculino	Sexo femenino	Sexo masculino
0	<25,0 ^d	17,3	26,3	8	11
1	55,0	18,9	28,9	9	12
2	51,0	21,5	33	11	13
3	49,0	25,2	38	13	14
4	49,0	29,8	43,2	15	15
5	50,2	35,2	48,8	19	16
6	52,0	40,8	54,9	24	17
7	57,0	47,4	62	30	18
8	64,0	55,4	70,9	39	20
9	74,0	65,5	81,9	49	23
10	88,0	77,5	95	62	29
11	11,0	90,4	109,4	76	37
12	143,0	102,7	123,7	90	49
13	183,0	113,3	136	104	64
14	220,0	120,7	144,8	115	83
15	237,0	124,7	149,4	121	102
16	226,0	125,2	150,2	122	119
17	193,0	122,7	148,1	120	131
18	163,0	118,1	143,8	117	137

a: Prospecto Immulite®2000 IGF-I (ref. PIL2KGF19) Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.Llanberis, United Kingdom⁽²⁰⁾b: Prospecto IDS-iSYS® IDS IGF-1 (ref. IS-3900) Immunodiagnostic Systems Limited (IDS Ltd) Boldon, UK⁽²¹⁾c: Prospecto Liaison® IGF-I DiaSorin (ref. 313231) Saluggia, Italy⁽²²⁾

d: Para este rango de edad sólo se aportan datos de neonatos

cualquier edad, la normalidad definida como los valores comprendidos entre el percentil 2,5 y el percentil 97,5 se corresponden con las puntuaciones de desviación estándar entre -2 SDS y +2 SDS.

Referencias Bibliográficas

1. Growth Hormone 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. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3990-3.
2. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. Growth Horm IGF Res 2003;13:113-70.
3. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hor-
- ne and insulin-like growth factor assays. Clin Chem 2011;57:555-9.
4. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone-a new inborn error of metabolism?. Isr J Med Sci 1966;2:152-5.
5. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M. Spectrum of insulin-like growth factor deficiency. Endocr Dev 2012;23:30-41.
6. Savage MO. Phenotypes, investigation and treatment of primary IGF-1 deficiency. Endocr Dev 2013;24:138-49.
7. Wit JM. Diagnosis and management of disorders of IGF-I synthesis and action. Pediatr Endocrinol Rev 2011;9 Suppl 1:538-40.
8. Juul A, Dalgard P, Blum WF, et al. Serum levels

- of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80: 2534-42.
9. Brabant G, von zur Mühlen A, Wüster C, et al.; German KIMS Board. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res* 2003;60:53-60.
 10. Granada ML, Ulled A, Casanueva FF, et al .Serum IGF-I measured by four different immunoassays in patients with adult GH deficiency or acromegaly and in a control population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:942-50.
 11. Milani D, Carmichael JD, Welkowitz J, et al. DL. Variability and reliability of single serum IGF-I measurements: impact on determining predictability of risk ratios in disease development. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2271-4.
 12. Nguyen TV, Nelson AE, Howe CJ, et al. Within-subject variability and analytic imprecision of insulinlike growth factor axis and collagen markers: implications for clinical diagnosis and doping tests. *Clin Chem* 2008;54:1268-76.
 13. Bang P, and participants in the 3rd International symposium on insulin-like growth factors. Valid measurements of total IGF concentrations in biological fluids. *Endocrinology* 1995;136:816-7.
 14. Mohan S, Baylink DJ. Development of a simple valid method for the complete removal of insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins from IGFs in human serum and other biological fluids: Comparison with acid-ethanol treatment and C18 Sep-Pak separation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:637-47.
 15. Blum WF, Breier BH. Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs. *Growth Regul* 1994;4 (Suppl 1):1-19.
 16. Clemons DR. Commercial assays available for insulin-like growth I and their use in diagnosing growth hormone deficiency. *Horm Res* 2001;55(Suppl 2):73-79.
 17. Granada Ybern ML, Gómez Gómez C, Moreno Flores F, Audi Parera L. Problemática de las determinaciones hormonales del eje GH-IGF (hormona de crecimiento – factor de crecimiento in-
 - sulinoide tipo 1). *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4 (Suppl 1):15-28.
 18. Quarmby V, Quan C, Ling V, Compton P, Canova-Davis E. How much insulin-like growth factor I (IGF-I) circulates? Impact of standardization on IGF-I assay accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1211-6.
 19. Burns C, Rigsby P, Moore M, Rafferty B. The First International Standard For Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) for immunoassay: preparation and calibration in an international collaborative study. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:457-62.
 20. Insert Immulite®2000 IGF-I (ref. PIL2KGF19) Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.Llanberis, United Kingdom.
 21. Insert iSYS® IDS (ref. IS-3900) Immunodiagnostic Systems Limited (IDS Ltd) Boldon, UK.
 22. Insert Liaison® IGF-I DiaSorin (ref. 313231) Saluggia, Italy.
 23. Gomez-Gomez C, Iglesias EM , Barallat J, Moreno F, Biosca C ,Pastor MC, Granada ML. Lack of transferability between two automated immunoassays for serum IGF-I measurement. *Clin Lab Nov* 2014;60: 1859-64. <http://dx.doi/10.7754/Clin.Lab.2014.140318>.
 24. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series No. 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
 25. Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT,et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-I) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1712-21.
 26. Alberti C, Chevenne D, Mercat I, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-1/IGFBP-3 ratio, and markers of bone turnover: reference values for French children and adolescents and z-score comparability with other references. *Clin Chem* 2011;57:1424-35.
 27. Elmlinger MW, Kühnel W, Weber MM, Ranke MB. Reference ranges for two automated chemiluminescent assays for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3). *Clin Chem Lab Med* 2004;42:654-64.

Síndrome de hiperinsulinismo congénito por mutación del receptor SUR1

Congenital hyperinsulinism syndrome caused by SUR1 receptor mutation

María Inmaculada Gálvez Aguilar¹, Rafael Espino Aguilar¹, Laura Acosta Gordillo², Javier Casanovas Lax², Luis Castaño³

¹Sección de Endocrinología infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme. Sevilla, Sevilla (España)

²Servicios de Pediatría, Endocrinología Pediátrica y de Neonatología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme. Sevilla, Sevilla (España)

³Sección de Endocrinología infantil, Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces. Bilbao, Vizcaya (España)

Resumen

El hiperinsulinismo (HI) por mutación en el receptor de sulfonilureas pancreático SUR1 (gen ABCC8) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la infancia (50-60%). Su presentación es precoz y grave, con requerimientos elevados de glucosa para lograr glucemias aceptables. Con frecuencia origina secuelas neurológicas irreversibles (40-45% de los casos). Presentamos el caso de una niña con hipoglucemias graves sintomáticas de difícil control desde el nacimiento, secundarias a hiperinsulinismo congénito, y en cuyo estudio genético se evidenció dicha mutación en el receptor pancreático SUR1.

Palabras clave: *hipoglucemia neonatal, hiperinsulinismo, receptor SUR1.*

Abstract

Congenital hyperinsulinism syndrome caused by SUR1 receptor mutation.

Hyperinsulinism caused by mutation in the pancreatic sulfonylureas receptor SUR1 (gen ABCC8) is the most frequent cause of persistent hypoglycaemia during infancy (50-60 %). Its presentation is precocious and severe, requiring high glucose supplementation in order to keep acceptable levels of glycemia, presenting irreversible neurological long-term effects in 40-45 % of patients. We present the case of a girl with severe symptomatic hypoglycaemias of difficult control from birth, secondary to congenital hyperinsulinism, and in whose genetic study demonstrated the mutation in the pancreatic SUR1 receptor.

Key Words: *neonatal hypoglycaemia, hyperinsulinism, SUR1 receptor.*

Introducción

La hipoglucemia es uno de los trastornos más frecuentes durante la infancia. Su definición sigue siendo controvertida actualmente, ya que no todos los autores están de acuerdo en los niveles de seguridad de la glucemia para conseguir que no haya repercusiones a nivel cerebral. De forma general, la meta ha de ser conseguir valores de glucemia superiores a 45 mg/dL (2,5 mmol/L) durante las primeras 24 horas, pudiendo admitir niveles de glucemia inferiores (hasta 25 mg/dL

Correspondencia:

María Inmaculada Gálvez Aguilar
Sección de Endocrinología infantil, Servicio de Pediatría,
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme
C/Ancha 22, 14548, Sevilla, España,
Tel: 620094523
E-mail: doctora_galvez@hotmail.com

Tabla 1. Clasificación etiológica de las hipoglucemias

1. CARENCIA DE SUSTRATOS:
- Malnutrición/Malabsorción. - Hipoglucemia cetósica benigna de la infancia.
2. ALTERACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE GLUCOSA:
• En el metabolismo de los hidratos de carbono: - Glucogenosis. - Galactosemia. - Intolerancia hereditaria a la fructosa. • En el metabolismo de los aminoácidos: - Acidurias orgánicas: metilmalónica y propiónica. - Aminoacidopatías: tirosinemia, leucinosis, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. • En el metabolismo de los ácidos grasos: - Defectos primarios en la beta oxidación. - Defectos de la carnitina. - Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial. • Enfermedades hepáticas: - Hepatitis agudas y crónicas.
3. DÉFICITS DE HORMONAS CONTRARREGULADORAS:
- ACTH / Cortisol. - GH aislado o asociado (panhipopituitarismo). - Glucagón.
4. EXCESO DE CONSUMO DE GLUCOSA A NIVEL PERIFÉRICO:
- Hiperinsulinismo: mutaciones genéticas: SUR, KIR, GCK, AD. - Insulinoma / Adenoma. - Enfermedades sistémicas: sepsis, insuficiencia renal, quemaduras, shock.
5. IATRÓGENAS:
- Sobredosificación de fármacos: insulina, hipoglucemiantes orales, ác acetilsalicílico. - Intoxicación por alcohol.

ó 1,4 mmol/L) en caso de recién nacidos con peso inferior a 1.000 g; y por encima de 45-50 mg/dL (2,5-2,8 mmol/L) a partir del primer día de vida⁽¹⁾.

En el recién nacido ocurre generalmente de forma “transitoria”, limitándose a los primeros 5-7 días de vida. Es debida a: 1) la escasez de reservas energéticas, 2) excesivo consumo y 3) inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario responsable de la secreción de hormonas contrarreguladoras (fundamentalmente cortisol y somatotropina). Esta forma transitoria es más frecuente en recién nacidos prematuros, con bajo peso, hijos de madre diabética y aquellos afectos de sepsis, hipoxia perinatal y dificultad respiratoria⁽²⁾, y suele responder con aportes orales de glucosa y alimentación frecuente. Cuando el cuadro clínico se mantiene más allá de la primera semana de vida, hablamos de hipoglucemia “persistente”, cuyas causas son múltiples y se resumen en la Tabla 1.

El hiperinsulinismo (HI) es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente durante el primer año de

vida, su incidencia varía entre 1/30.000 y 1/50.000 recién nacidos (RN)⁽²⁾. Se caracteriza por la precocidad de instauración del cuadro clínico, manifestándose en ocasiones incluso prenatalmente, y por su gravedad, al presentar hipoglucemias mantenidas que precisan elevados aportes de glucosa (> 6-8 mg/kg/min) para mantener unos niveles de glucemia aceptables (> 45 mg/dL o 2,5 mmol/L)⁽²⁾. Las manifestaciones clínicas vienen determinadas tanto por los efectos directos de la disminución del aporte energético al sistema nervioso central como por la respuesta adrenérgica, y van a depender de varios factores como la intensidad y rapidez de presentación, o la edad. En ocasiones es asintomática, y en los neonatos se puede presentar de forma inespecífica como letargia, hipotonía, temblor, irritabilidad o apneas, pudiendo confundirse con otras patologías como la sepsis o la hemorragia cerebral⁽²⁾. Esto, unido a que en los estudios de laboratorio rara vez se encuentran cifras de insulina y péptido C elevadas de forma significativa, hace que el diagnóstico precoz de este trastorno sea complejo^(2,3) (Tabla 2). De ahí que la tasa de

Tabla 2. Criterios diagnósticos de hiperinsulinismo.

- Hipoglucemia ($<2,5 \text{ mmol/L}$ o $< 45 \text{ mg/dL}$).
- Requerimiento altos de glucosa ($> 6-8 \text{ mg/kg/min}$) para mantener niveles por encima de $2,6-3 \text{ mmol/L}$ ($46-54 \text{ mg/dL}$).
- En situación de hipoglucemia: Insulina ($> 3 \text{ mU/L}$) y Péptido C detectables.
- Niveles bajos de ácidos grasos libres, y de aminoácidos de cadena ramificada durante la hipoglucemia.
- Respuesta positiva a la administración im o sc de glucagón ($0,5 \text{ mg}$): aumento de glucosa $> 2 \text{ mmol/L}$ (36 mg/dL).
- Ausencia de cetonuria o cetonemia.
- Persistencia de la hipoglucemia durante el primer mes de vida.

Tabla 3. Evolución cifras glucemia, insulina y péptido C.

	10 d	20 d	1 m	2 m	6 m	12 m	18 m	2 a	2.5 a	3 a	3.5 a
Glucosa (mg/dL) / (mmol/L)	24 / 1,33	29 / 1,61	49 / 2,72	21 / 1,16	43 / 2,38	51 / 2,83	52 / 2,88	49 / 2,72	55 / 3,05	60 / 3,33	58 / 3,22
Insulina (μUI/mL)	7,78	4,15	6,42	5,88	4,8	1,28	2,18	2,03	2,5	3,4	5,98
Insulina/Glucosa	0,32	0,14	0,13	0,28	0,11	0,02	0,04	0,04	0,04	0,05	0,1
Péptido C (ng/mL)	2,45	1,98	2,16	2,67	1,83	0,9	1,39	1,24	1,4	1,3	1,59

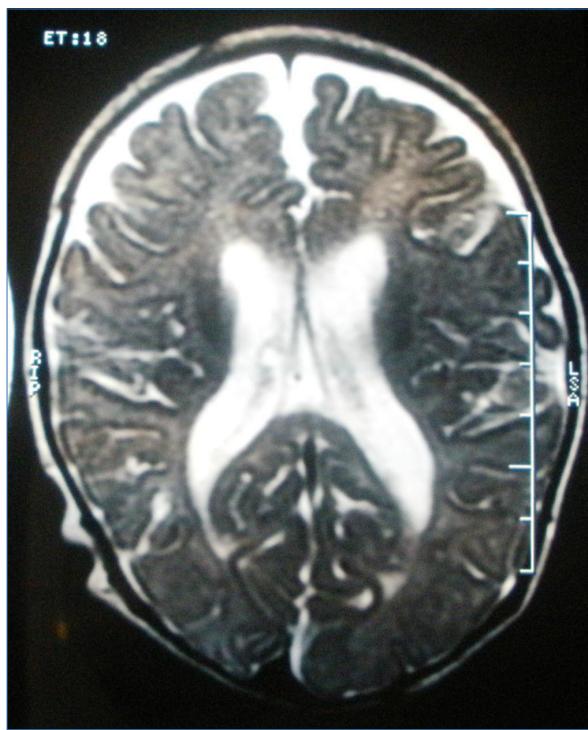
secuelas neurológicas se sitúe en torno al 40-45%, siendo en la mitad de los casos graves e irreversibles⁽²⁾.

Caso clínico

Presentamos el caso de una niña, primera hija de padres no consanguíneos. Madre diabética insulinodependiente, con antecedentes de hipoglucemias en la infancia, hipertensa y afecta de esclerosis múltiple. Entre los antecedentes familiares también es importante destacar que la abuela materna estaba afecta de diabetes mellitus e igualmente había presentado episodios de hipoglucemia durante la infancia.

Embarazo controlado sin incidencias. Parto eutóxico a las 37 semanas. Apgar de 9 al minuto y 10 a los 5 minutos. Peso al nacer 4.020 gr (+2,8 DE), longitud 53 cm (+2,5 DE), perímetro craneal 34 cm (+0,4 DE). La exploración al nacimiento era normal, resaltando únicamente el aspecto macrosómico. En las primeras horas de vida presentó temblores generalizados e hi-

potonía, con cifras de glucemia bajas (hasta 14 mg/dL), motivo por el que ingresó en la UCIN (unidad de cuidados intensivos neonatales). Precisó aportes elevados de glucosa intravenosa (12 mg/kg/min) y tomas de leche frecuentes, a pesar de lo que siguió presentando hipoglucemias en los días siguientes al ingreso. En UCIN se inició el estudio protocolizado de hipoglucemia con: hemograma, bioquímica, equilibrio ácido-base, determinación de lactato y amonio, orina, tandem-masa, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecografía abdominal y cerebral, estudio hormonal (incluidos cortisol, insulina, péptido C, hormona de crecimiento, TSH y T4L), con resultados normales excepto la hipoglucemia, y los niveles de insulina (7,7 mU/mL) y péptido C (2,45 ng/mL), elevados para su edad y cifra de glucemia (Tabla 3). A los 5 días de vida se suspenden los aportes de glucosa iv y se consigue aceptable control glucémico con alimentación con fórmula hiper-calórica por sonda nasogástrica (SNG) a débito continuo. Aún así persisten hipoglucemias y los 36 días de vida se decide iniciar tratamiento con diazóxido (5 mg/kg/día), posteriormente es seguida por el equipo de endocrinología pediátrica.

Figura 1. Imagen de RMN cerebral

El estudio molecular identificó una mutación en el exón 33 del gen ABCC8 consistente en c.4057T>A, p.Tyr1353Asn, codificante del receptor de sulfonilurea 1 pancreática (SUR1), habiendo sido estudiados por secuenciación los 39 exones codificantes y el promotor de dicho gen. El estudio familiar encontró la misma mutación en la madre y abuela materna (ambas, ya citado previamente, con antecedentes de hipoglucemias durante su infancia y adolescencia, y diabetes insulinodependiente).

Durante el ingreso fue difícil mantener cifras normales de glucemia, precisó aumento de la dosis de diazóxido hasta 10 mg/kg/día, con lo que se consiguió estabilizar y normalizar dicho parámetro (50-70 mg/dL). Clínicamente presentaba hipotonía axial detectada desde el ingreso, que evolucionó de forma progresiva hacia una mejoría global. La resonancia magnética cerebral, realizada al 5º mes de vida, mostró una atrofia cística-subcortical con dilatación ventricular (Figura 1). Fue dada de alta a los 64 días con alimentación oral y fórmula hipercalórica por SNG a débito continuo durante la noche, además del diazóxido (10 mg/kg/día). A los 5 meses se retiró la SNG. Desarrolló hipertricosis importante secundaria al tratamiento con diazóxido, que se resolvió espontáneamente en los meses siguientes. Ha precisado ingreso en varias ocasiones, coincidiendo con procesos infecciosos intercurrentes, por rechazo de alimentación y cifras de glucemia bajas, sin llegar a presentar hipoglucemias graves. Actualmente, con 4 años, continúa en seguimiento con evolución favorable, con un desarrollo psicomotor normal para su edad. De momento, dada la

buenas evolución, no se ha vuelto a repetir ninguna prueba de imagen cerebral, a la espera de que sea mayor y evitar la sedación para dicho procedimiento. Igualmente sigue controles periódicos en consulta de endocrinología, y los controles glucémicos son buenos, se ha objetivado alguna cifra de glucemia elevada, sin repercusión clínica, en controles esporádicos que realiza la familia en casa, y se está retirando paulatinamente el diazóxido (la dosis actual es de 2,5 mg/kg/día).

Discusión

En la última década, los avances en el campo de la genética han podido aclarar los mecanismos moleculares y la patogenia de algunos de los síndromes de HI congénito, de los que hasta entonces poco se conocía. En la mayoría de casos se trata de mutaciones monogénicas⁽³⁾, siendo la forma más común y grave de HI el debido a alteraciones estructurales en los canales de potasio dependientes de ATP^(5,6).

En la célula betapáncreática, los canales KATP están integrados por dos subunidades codificadas por dos genes adyacentes en el cromosoma 11p: la unidad Kir6.2 selectiva para el potasio (gen KCNJ11), y la SUR1 (gen ABCC8) que es el receptor de sulfonilureas. En condiciones fisiológicas, una elevación de glucemia en el organismo da lugar a un aumento en el metabolismo de la célula betapáncreática, con la consiguiente elevación de ATP que, a su vez, lleva a la inhibición de estos canales (cierra), resultando en la despolarización celular por aumento de la concentración de potasio en su interior, lo que ocasiona un influxo de calcio extracelular y la secreción de insulina⁽⁷⁾. La base fisiopatológica del HI monogénico radica en el fallo en la supresión de insulina por parte de la célula betapáncreática ante situaciones de hipoglucemia por alteración en los canales KATP que da lugar a un cierre permanente de éstos que conlleva la apertura espontánea de los canales de calcio⁽⁸⁾ y una liberación inapropiada de insulina en sangre para el nivel de glucemia existente^(2,3).

Son numerosas las mutaciones descritas en el gen ABCC8 (responsables del 50-60% de los casos) y en el KCNJ11 (10-15%). El análisis histológico del páncreas demuestra la existencia de una forma difusa y otra focal. Las formas difusas, cuya herencia es fundamentalmente recesiva, conllevan una pérdida completa de actividad del gen⁽⁴⁾, y son las formas más graves de esta enfermedad. Más frecuentes son las formas focales, cuya presentación es esporádica, por pérdida del alelo materno del gen SUR1 que lleva a una sobreexpresión del paterno lo que conduce a una proliferación anormal de las células betapáncreáticas afectadas^(2,9), que con el tiempo pueden sufrir apoptosis con la consiguiente desaparición de la hipoglucemia, y si el área apoptótica es muy grande, al desarro-

Ilo de una intolerancia hidrocarbonada o una diabetes hasta en el 90% de los casos antes de la adolescencia^(10,11). Esta evolución presentaron la madre y abuela de nuestra paciente. Ambas refieren haber presentado hipoglucemias durante su infancia y adolescencia, y debutaron con diabetes en la edad adulta temprana (abuela a los 23 años y madre a los 31). Nuestra paciente ha comenzado a presentar alguna hiperglucemia aislada, y la dosis de diazóxido que necesita es cada vez menor, por lo que no se descarta que su evolución pudiera ser la misma que sus familiares.

El tratamiento debe ser precoz y agresivo, el objetivo fundamental es el control de la hipoglucemia para evitar el daño cerebral irreversible que ésta puede provocar. Se basa en primer lugar, en conseguir un soporte nutricional óptimo con aportes de glucosa continuos. Si es necesario se pueden sumar fármacos de forma escalonada, siendo de elección el diazóxido, en general con buena respuesta en las formas focales, siendo resistentes las difusas^(8,10,11,12,13). Sólo ante la ineffectividad de éste se plantearía la opción quirúrgica, en cuyo caso es muy importante discriminar si se trata de una forma focal o difusa para determinar la extensión de la pancreatectomía. La complejidad que presenta la realización de esta técnica de muestreo pancreático hace que sólo esté operativa en centros altamente especializados^(14,15). En las formas focales, la pancreatectomía parcial puede lograr la curación, mientras que en las formas difusas sería necesaria una pancreatectomía casi total, con riesgo de recidiva y desarrollo posterior de diabetes mellitus.

Referencias Bibliográficas

- Borrás Pérez MV, López Siguero JP. Hipoglucemia. En: López Siguero JP, García Cuartero B. Endocrinología Pediátrica. Panamericana. Madrid. 2013. 221-9.
- Borrás Pérez MV, López Siguero JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño. Endocrinol Nutr. 2006; 53 (8): 493-509.
- Cuesta Muñoz AL, Cobo Vuilleumier N. Hiperinsulinismo monogénico. Av Diabetol. 2007; 23 (5): 350-7.
- Giurgea I, Bellanné-Chantelot C, Ribeiro M, Hubert L, Sempoux C, Robert JJ et al. Molecular Mechanisms of neonatal hyperinsulinism. Horm Res. 2006; 66: 289-96.
- Shepherd RM, Cosgrove KE, O'Brien RE, Barnes PD, Ammala C, Dunne MJ. Hyperinsulinism of infancy: towards an understanding of unregulated insulin release. European Network for research into Hyperinsulinism in infancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000; 82: 97-87.
- Flanagan SE, et al. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. Seminars in Pediatric Surgery 2011; 20: 13-7.
- Ashfield R, Gribble F, Ashcroft S, Ashcroft F. Identification of the high affinity tolbutamide site on the SUR1 subunit of the K-ATP channel. Diabetes. 1999; 48: 1341-47.
- Karen DMJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. Physiol Rev. 2004; 84: 239-75.
- Hernández MI, Hodgson MI, Cattani A. Hiperinsulinismo neonatal persistente. Análisis del diagnóstico diferencial a propósito de dos casos clínicos. Rev Med Chile. 2004; 132: 995-1000.
- Glaser B, Ryan F, Donath M, Landou H, Stanley CA, Baker L, et al. Hyperinsulinism caused by paternal-specific inheritance of a recessive mutation in the sulfonylurea receptor gene. Diabetes. 1999; 48: 1652-7.
- Rebage V, Lou GM, García JP, et al. Hiperinsulinismo neonatal por nueva mutación del gen ABB-CC8 con evolución hacia diabetes hipoinsulínica. Rev. Esp. Pediatría clínica e investigación. 2012; 68: 53-8.
- Thornton PS. Clinical and molecular characterization of a dominant form of congenital hyperinsulinism caused by a mutation in the high affinity sulfonylurea receptor. Diabetes. 2003; 52: 2403-10.
- Huopio h, Reimann F, Ashfield R, Komulainen J, Lenko HL, Rahier J, et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. J Clin Invest. 2000; 106: 897-906.
- Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété C, De Lonlay P, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000; 82: 98-107.
- Palladino AA, Stanley CG. A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. Seminars in Pediatric Surgery 2011; 20: 32-7.

Una causa de talla baja de inicio prenatal

A prenatal cause of short stature

Sandra Ortigosa Gómez¹, Verónica Seidel Padilla², Gemma Aznar Lain³,
Mª Angeles López Vilchez⁴, Mariona Bonet Alcaina¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona (España)

²Servicio de Genética clínica. Royal Devon & Exeter Foundation Trust. Exeter (Reino Unido)

³Servicio de Neuropediatría. Hospital del Mar. Barcelona (España)

⁴Servicio de Neonatología. Hospital del Mar. Barcelona (España)

Resumen

Introducción: el crecimiento intrauterino retardado (CIR) sin crecimiento recuperador puede deberse a múltiples causas, siendo algunas de ellas de origen genético y entre ellas el síndrome de Silver-Russell (SSR) una de las más conocidas. Presentamos el caso de un niño con talla baja persistente y antecedente de CIR que asocia características clínicas solapantes con el SSR. Estudios de genética molecular detectaron una delección intersticial del cromosoma 10q26 aparentemente heredada del padre, quien presenta rasgos parecidos y talla en el límite bajo de la normalidad. Caso clínico: niño de 3 años y 9 meses en seguimiento por CIR. Exploración física: Peso: 11 kg (-2,3 DE), talla: 88 cm (-3,5 DE), PC: 47,8 cm (-2,4 DE). Talla diana 173,8 cm (-0,6 DE). Cara triangular, frente prominente, microretrognatia, filtro amplio, labio superior fino, punta de nariz bulbosa, orejas de implantación baja, clinodactilia bilateral Vº dedo, surco palmar transverso único derecho y testes en ascensor. Antecedentes: cesárea a las 33 semanas por CIR severo. Peso al nacimiento 1.045 g (-3,3 DE), longitud 37 cm (-3,9 DE), perímetro craneal (PC) 29 cm (-2 DE). CIA tipo ostium secundum. Trastorno de aprendizaje. Presenta función renal, hepática y tiroidea normales con anticuerpos antitransglutaminasa negativos, IGF-I <25 ng/ml. Cariotipo: 46,XY. Edad ósea acorde a edad cronológica. Ante la sospecha clínica de SSR se

realiza estudio genético descartándose sus causas moleculares más frecuentes. Se practica cariotipo molecular que muestra delección de 3,68 Mb en 10q26.13-26.2. Se inicia tratamiento con rhGH por CIR, con buena respuesta. Discusión y Conclusiones: la delección subterminal en el brazo largo del cromosoma 10 asocia manifestaciones clínicas que en parte solapan con SSR. Otros casos publicados presentan además microcefalia, problemas genito-urinarios, retraso psicomotor y problemas de comportamiento. El diagnóstico etiológico del CIR es difícil debido a sus múltiples causas. Para una correcta indicación de tratamiento con rhGH es recomendable estudiar sus posibles causas moleculares.

Palabras clave: *hormona de crecimiento, retraso crecimiento intrauterino, síndrome delección 10q, talla baja*

Abstract

Introduction: intrauterine growth restriction (IUGR) without catch-up growth may be due to multiple causes, some may be due to genetic causes, including one of the best known, Silver-Russell syndrome (SRS). We report the case of a child with persistent short stature and IUGR history with some clinical features overlapping with SRS. Molecular genetic studies detected an interstitial deletion on chromosome 10q26, apparently inherited from the father, who presented similar features and height in the lower limit of normal range. Case report: 3 years and 9 months-old child was followed-up because of IUGR. Physical examination: Weight: 11 kg (-2.3 SD), height: 88 cm (-3.5 SD), HC: 47.8 cm (-2.4 SD). Target height 173.8 cm (-0.6 SD). Triangular face, prominent forehead, microretrognathia, wide filter, thin upper lip, bulbous nose tip, low-set

Correspondencia:

Sandra Ortigosa Gómez
Servicio de Pediatría, Hospital del Mar
Passeig Marítim 25-29, 08003, Barcelona, España,
Tel: 686077717
E-mail: 96722@parcdesalutmar.cat
E-mail: sandraortigosa81@gmail.com

ears, bilateral Vth finger clinodactyly, single transverse right palmar groove and retractile testes. Background: Cesarean section at 33 weeks for severe IUGR. Birth weight 1,045 g (-3.3 SD), length 37 cm (-3.9 SD), head circumference (HC) 29 cm (-2 SD). Ostium secundum ASD. Learning disorder. Normal kidney, liver and thyroid function and negative transglutaminase antibodies, IGF-I <25 ng/ml. Karyotype: 46, XY. Bone age according to chronological age. Because of clinical suspicion of SRS, genetic study performed ruled out the most frequent molecular defects. Molecular karyotype showed a deletion of 3.68 Mb in 10q26.13-26.2. rhGH treatment was initiated, with good response. Discussion and Conclusions: subterminal deletion of the long arm of chromosome 10 associated clinical manifestations partly overlapping with SRS. Other published cases also describe microcephaly, genito-urinary problems, psychomotor retardation and behavioral problems. Diagnosing IUGR etiology is difficult because of its multiple causes. For a correct therapy indication of rhGH the study of possible molecular causes is advised.

Key Words: *growth hormone, intrauterine growth retardation, 10q deletion syndrome, short stature.*

Introducción

El crecimiento intrauterino retardado (CIR) incluye diversas etiologías. Dichas causas pueden ser de origen fetal, materno, placentario o ambiental, incluyendo procesos tan diversos como anomalías cromosómicas (monosomías, trisomías, delecciones, cromosoma en anillo) o defectos genéticos (acondroplasia, síndrome de Bloom, etc.), infecciones prenatales (TORCH, varicela, malaria, sífilis, Chagas, Listeria, VIH), malformaciones uterinas, malnutrición materna, infecciones crónicas maternas, hipertensión crónica o preeclampsia, defectos de implantación, infarto placentario, insuficiencia placentaria o diversos fármacos y tóxicos⁽¹⁾. Algunas de ellas pueden ocasionar talla baja postnatal.

El síndrome de Silver-Russell (SSR) es una de las causas genéticas más conocidas, habiéndose descrito una prevalencia de 1-9/1.000.000. Pero existen otras, menos frecuentes, que también requieren estudio genético. Una de ellas es el síndrome de delección 10q, anomalía cromosómica que consiste en la delección terminal o subterminal de parte del brazo largo del cromosoma 10. La prevalencia es desconocida y, hasta el momento, han sido descritos menos de 100 casos en la literatura, no existiendo un rasgo específico asociado a esta anomalía cromosómica⁽²⁾.

A continuación presentamos el caso de un niño diagnosticado de delección subterminal del cromosoma 10q que ha iniciado tratamiento con rhGH, hasta ahora con buena respuesta.

Caso Clínico

Niño de 3 años y 9 meses derivado a consultas de endocrinología pediátrica para seguimiento por CIR sin crecimiento recuperador.

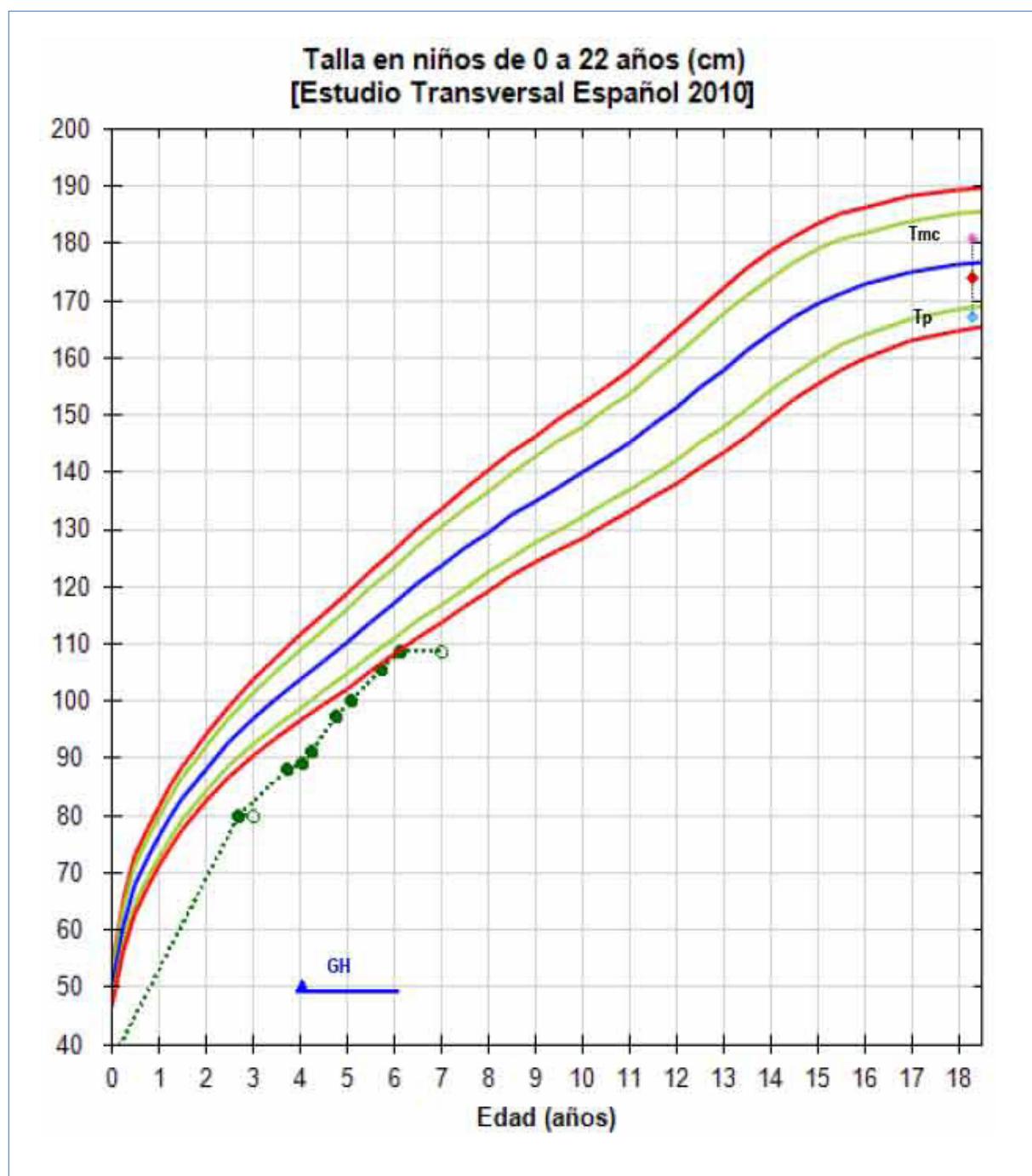
No presenta antecedentes familiares de interés, salvo madre con hipertensión arterial crónica. La talla media parental es de 173,8 cm (-0,6 DE), siendo la talla paterna 165,7 cm (-1,7 DE) y la materna 164,2 cm (+0,5 DE). Fue fruto de una primera gestación de padres no consanguíneos. Cesárea a las 33 semanas de gestación por CIR severo y preeclampsia materna con alteración del flujo placentario. Al nacimiento presentó una puntuación de Apgar 6/8. Con un peso al nacimiento de 1.045 g (-3,31 DE), una longitud de 37 cm (-3,88 DE) y un perímetro craneal (PC) de 29 cm (-2 DE). En el período neonatal presentó hipoglucemias durante las primeras horas de vida e ictericia del prematuro. Diagnosticado de comunicación interauricular tipo ostium secundum con cierre espontáneo a los 7 meses de vida. Presenta un trastorno del aprendizaje con afectación especial del lenguaje expresivo, acudiendo a un centro de estimulación precoz desde los 2 años de edad. Su desarrollo pondoestatural puede verse en la figura 1.

A la exploración física en el momento de la visita presenta un peso de 11 kg (-2,3 DE), una talla de 88 cm (-3,5 DE) y un PC de 47,8 cm (-2,4 DE). Las proporciones corporales son normales. Presenta rasgos dismórficos faciales característicos (figura 2 y figura 3): cara pequeña y triangular, frente prominente, microretrognatia, filtro amplio, labio superior fino, punta de nariz bulbosa y orejas de implantación algo baja. Además destaca clinodactilia bilateral de Vº dedo de ambas manos y surco palmar transverso único derecho. Estadio de Tanner I, presentando a la exploración genital un teste izquierdo en ascensor y un teste derecho en re sorte.

Ante la presencia de CIR sin crecimiento recuperador y dados los datos de la exploración física se realizó un análisis sanguíneo, con función tiroidea, renal y hepática normales, y anticuerpos para celiaquía que resultaron negativos, cariotipo normal (46, XY), destacando una IGF-I < 25 ng/ml, por lo que se realizó test de generación de IGF-I que resultó positivo. La edad ósea correspondía a la edad cronológica.

Dados los rasgos dismórficos y el antecedente de CIR se sospechó un SSR y se solicitó una interconsulta con genética, realizándose estudio de las dos causas moleculares más frecuentes de SSR: defectos de impronta de la región 11p15.5 (IGF2/H19) que son la causa de aproximadamente un tercio de los casos de SSR mediante estudio de MS-MLPA (Methylation Specific-multiplex ligation-dependent probe amplification), y disomía uniparental materna del cromosoma 7 (mUPD7), responsable de alrededor del 10% de los

Figura 1. Curva de crecimiento del paciente



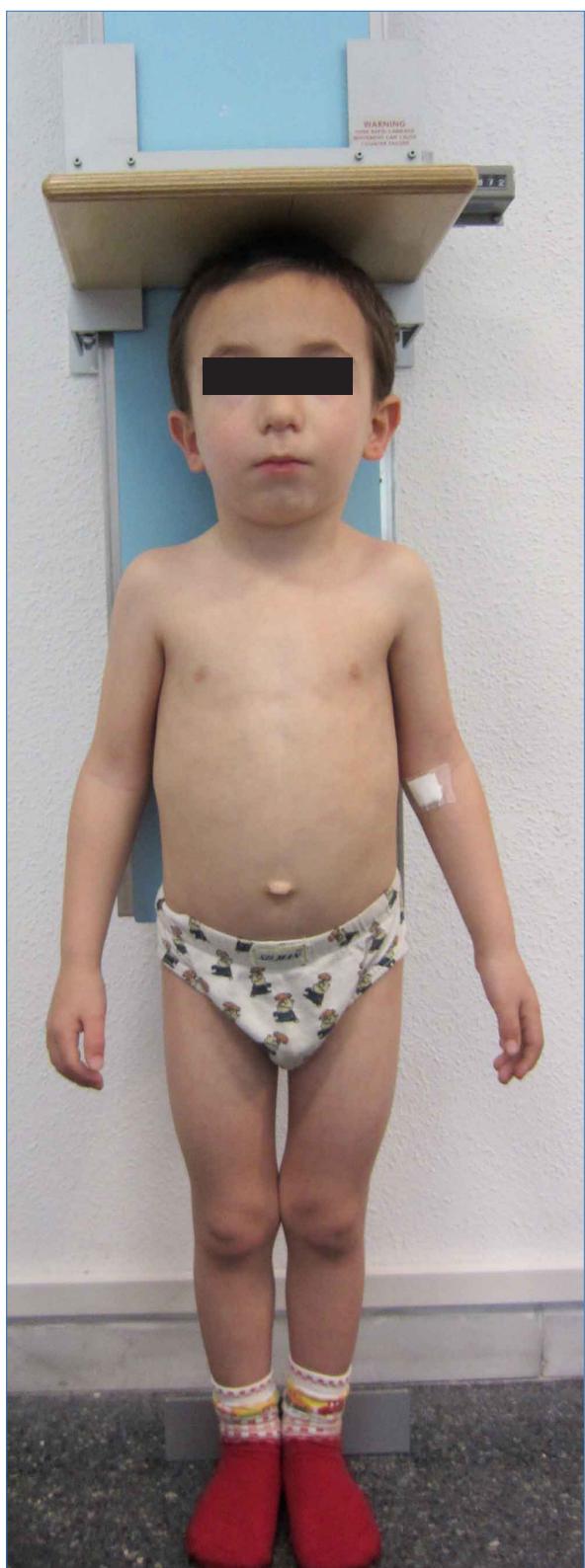
casos de SSR⁽³⁻⁴⁾, mediante estudio de marcadores de microsatélites, resultando ambos negativos. Continuando con el estudio de las posibles causas moleculares se realizó cariotipo molecular mediante array de SNPs (Affymetrix-6.0), apreciándose una delección de 3,68 Mb en el cromosoma 10 (10q26.13-26.2). Esta región contiene 27 genes y no está descrita como variante polimórfica en las bases de datos (<http://projects.tcag.ca/variation/>) (figura 4). Posteriormente, y para determinar el origen de la delección, se realizó el estudio de muestras parentales mediante MLPA con sonda específica del gen DOCK1 (localizado en la re-

gión delecionada), evidenciándose que el padre presenta también delección en este punto, lo que sugiere que el reordenamiento detectado en el paciente es heredado.

Se solicita tratamiento con rhGH por CIR sin crecimiento recuperador, a dosis de 0,035 mg/kg/día con talla al inicio del tratamiento de 89 cm (-3,66 DE).

Actualmente, tras dos años de tratamiento con GH y una edad de 6 años presenta una talla de 108,5 cm (-1,9 DE), con una velocidad de crecimiento en el últi-

Figura 2. Fotografía del paciente



mo año de 8,1 cm/año (+2,1 DE) (figura 1). La edad ósea se encuentra un año avanzada, presentando en controles analíticos IGF-I de 135 ng/ml. En cuanto al desarrollo psicomotor presenta cierta hiperactividad

no patológica y se ha catalogado de trastorno de aprendizaje. Acude a escuela ordinaria pero precisa ayuda (refuerzo escolar) un día por semana, y ya ha iniciado lectoescritura presentando buena progresión.

Discusión

El caso describe un niño con una delección subterminal o intersticial 10q26 que presenta una buena respuesta al tratamiento con rhGH.

Basado en estudios citogenéticos, se han postulado unas características comunes que se podrían englobar bajo el término “síndrome delección distal 10q” aunque debido a su gran variabilidad clínica, incluso entre miembros de una misma familia, y también debido a su elevada variabilidad citogenética en relación a los puntos de rotura, puede resultar difícil reconocer el síndrome sin la ayuda de pruebas de laboratorio^(2,5-7).

El síndrome de delección del cromosoma 10q es una anomalía cromosómica poco común. Consiste en la pérdida de material genético de la parte terminal o subterminal del brazo largo del cromosoma 10 dando lugar a una monosomía parcial de los genes localizados en esa región. En la mayoría de los casos descritos se trata de delecciones terminales con puntos de corte en las bandas 10q25 ó 10q26. También se han descrito delecciones intersticiales (como en nuestro caso) y translocaciones dentro de esta región. La delección suele ser de novo aunque también se han descrito casos familiares con expresividad variable en los que las generaciones posteriores parecen estar más afectadas que las anteriores⁽⁵⁾, como podría ser nuestro caso en el cual se ha encontrado también la delección en el padre, que presenta algunos rasgos faciales característicos (nariz prominente, orejas de implantación algo baja, labio superior fino y discreta retrognatia), con una talla en el límite bajo de la normalidad (-1,7 DE). El mecanismo postulado para los reordenamientos en esta región es la recombinación homóloga no alélica⁽²⁾.

La prevalencia de las delecciones distales 10q es desconocida, aunque se cree que es inferior a 1/1.000.000 recién nacidos⁽²⁾. Hasta el momento se han descrito unos 100 casos de delecciones terminales con puntos de corte en 10q25 y 10q26 en la literatura. Las delecciones intersticiales dentro de las bandas 10q25-10q26.3 son extremadamente raras y sólo se han publicado 8 casos en la literatura^(5,8-11).

La primera referencia a delecciones parciales del cromosoma 10q es de Lewandowski et al⁽¹²⁾ quien describió 8 casos no emparentados con delecciones de varios segmentos del cromosoma 10q. Posteriormente se han ido describiendo más casos con delecciones tanto terminales como subterminales o intersticiales^(5-7,13-18). En su gran mayoría las delecciones publica-

Figura 3. Rasgos faciales característicos del paciente



Figura 4. Array de SNP 6.0 (Affymetrix): delección de 3,68 Mbp en 10q26.13-26.2

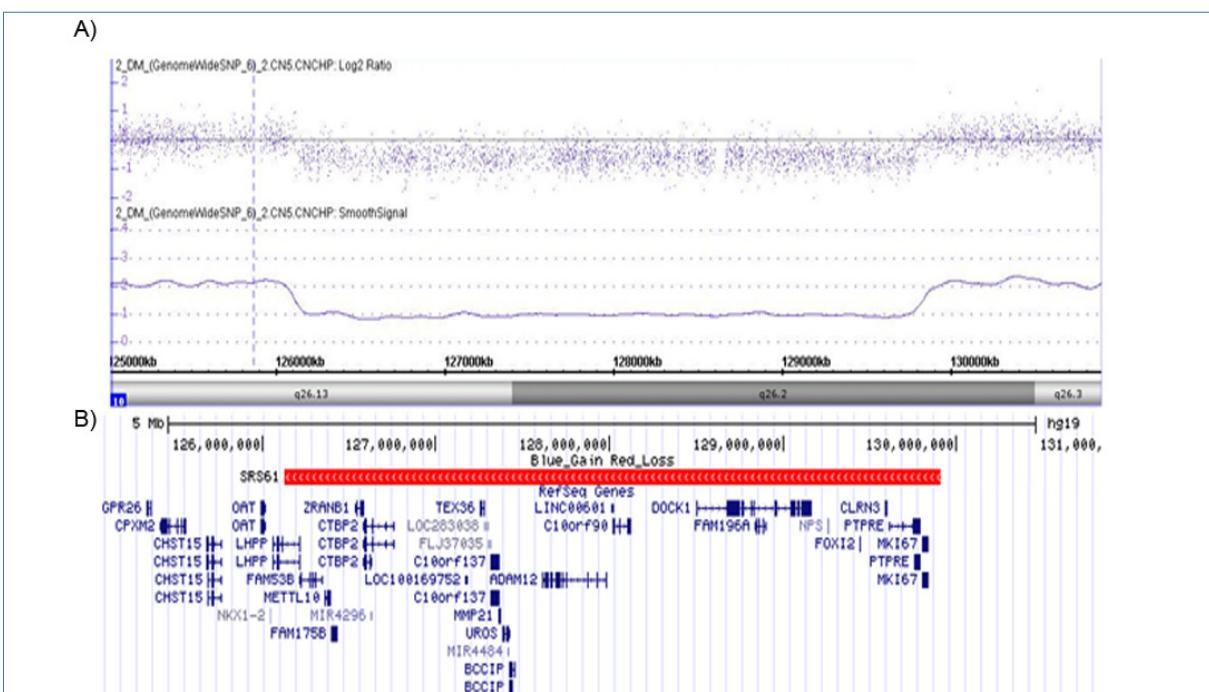


Tabla 1. Comparación entre características clínicas de la delección subterminal 10q y el síndrome de Silver-Russell (en negrita las características de nuestro paciente).

DELECIÓN SUBTERMINAL 10q	SÍNDROME SILVER RUSSELL
Retraso crecimiento pre/postnatal Microcefalia al nacimiento Malformaciones cardíacas congénitas Anomalías del tracto urinario y anogenitales Rasgos faciales característicos: Puente nasal amplio Nariz prominente Orejas de implantación baja Hipertelorismo Estrabismo Clinodactilia V dedo Retraso psicomotor/mental variable Problemas de comportamiento Hallazgos ocasionales: Dificultad en la alimentación Microcefalia en niños/adultos Asimetría facial Bajo peso/obesidad Ataxia Convulsiones Hipotonía Cuello corto Escoliosis Tórax amplio Pliegue palmar único	Retraso crecimiento pre/postnatal Macrocefalia relativa al nacimiento (PC normal) Ausencia de malformaciones mayores Asimetría corporal Rasgos faciales característicos: Frente prominente Cara triangular Comisuras bucales dirigidas hacia abajo Micrognatia Pabellones auriculares dismórficos Labios finos Retraso psicomotor variable Hallazgos ocasionales: Clinodactilia V dedo Anomalías genitales Sindactilia dedos del pie Hernia inguinal Dificultad en la alimentación Sudoración excesiva Hipoglucemia Mioclonias-distonía Manchas café con leche Pubertad adelantada o precoz Malformaciones dentarias Cierre tardío de la fontanela Inmadurez ósea

das han sido identificadas mediante técnicas de citogenética convencional como cariotipo y FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*). La aplicación cada vez más accesible y extendida de técnicas moleculares para el estudio de cromosomas (p.ej. array CGH) permite una caracterización detallada de los puntos de rotura en reordenamientos cromosómicos.

Los casos recogidos con delecciones terminales del brazo largo del cromosoma 10 presentan unas manifestaciones clínicas características incluyendo dismorfismos faciales, retraso del crecimiento pre y postnatal, retraso del desarrollo psicomotor y retraso mental, anomalías digitales, defectos cardíacos y genitourinarios^(5-7,16,19).

Algunas, pero no todas las características clínicas asociadas con la delección terminal 10q, han sido descritas en pacientes con delecciones intersticiales.

En las series de casos con delecciones subterminales, como es nuestro caso, los hallazgos clínicos más fre-

cuentes incluyen rasgos craneofaciales característicos, bajo peso, talla y PC al nacimiento, talla baja en niños y adultos, anomalías genitales y retraso psicomotor principalmente del área del lenguaje y problemas de comportamiento^(5,8-11) (tabla 1).

Los rasgos craneofaciales incluyen hipertelorismo, estrabismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, puente nasal ancho y nariz prominente, orejas grandes de implantación baja y malformadas^(5,8-11), siendo también frecuentes las anomalías a nivel de los dedos como clinodactilia o sindactilia⁽⁵⁻⁷⁾.

Otra manifestación clínica importante es el retraso del crecimiento pre y postnatal, presentando muchos de los pacientes una talla inferior a -2 DE para la edad y sexo correspondientes, asociándose la mayoría de las veces bajo peso en niños y adultos, aunque se ha descrito algún caso de sobrepeso⁽⁵⁻⁷⁾. Estos niños presentan al nacimiento dificultad para la alimentación, precisando en ocasiones alimentación por sonda. En nuestro caso además de la delección presentó pree-

clampsia con alteración del flujo placentario, lo que podría haber agravado los parámetros somatométricos al nacimiento.

Se han descrito defectos cardíacos, como ductus arterioso persistente, defecto del septo ventricular, tetralogía de Fallot y truncus arterioso, aunque no son un hallazgo constante^(2,16).

Las malformaciones del tracto urinario y anogenitales se observan principalmente en varones incluyendo testículos no descendidos, micropene, válvulas de uretra posterior, hidronefrosis o reflujo vesico-ureteral y en mujeres distensión vesical, siendo pocos los casos de anomalías genitales graves como genitales externos ambiguos^(6-7,16).

En la mayoría de los casos existe retraso psicomotor o mental que afecta principalmente al área del lenguaje y que se ha descrito generalmente como leve^(6,7), aunque dicho retraso es muy variable incluso en pacientes con la misma delección^(6,16). Al parecer su grado no está relacionado con la extensión de la delección ya que se han encontrado casos familiares que tienen la misma delección y sin embargo presentan diferentes grados de retraso mental o psicomotor^(5,16), asociándose también a problemas de comportamiento^(2,5,6,16).

Otros hallazgos ocasionales son hipotonía, persistencia de microcefalia en niños y adultos, asimetría facial^(5,8), problemas de ataxia que se suelen resolver espontáneamente, convulsiones, sordera neurosensorial, sindactilia entre los dedos II-III del pie, cuello corto, escoliosis, tórax amplio y pliegue palmar único^(2,5-7,13,16,18).

Se ha postulado que la gravedad del fenotipo clínico podría estar relacionada con la extensión de la delección. Aun así, no se han encontrado diferencias importantes entre pacientes con delecciones más grandes (punto de corte 10q25) y delecciones más pequeñas (10q26), excepto que la microcefalia, los defectos cardíacos y el nacer pequeño para la edad gestacional o anomalías del tracto anogenital y renal y sordera son más frecuentes en pacientes con delecciones más grandes que incluyen los genes HMX2 y HMX3, siendo el estrabismo más frecuente en niños con delecciones más pequeñas⁽⁵⁻⁷⁾. Esta falta de correlación entre genotipo y fenotipo sugiere que los hallazgos clínicos son debidos a delecciones producidas en la parte más distal del brazo largo del cromosoma 10.

Como podemos ver la delección subterminal en el brazo largo del cromosoma 10 presenta una gran variabilidad fenotípica, presentando algunas características clínicas que se solapan con el SSR (Tabla 1), como retraso de crecimiento pre y postnatal, cara triangular, frente prominente, labio superior fino, asimetría facial, clinodactilia de V's dedos y sindactilia de dedos del pie^(3,4,20-22). Por todo ello, ante la sospecha de SSR, se deberían

descartar las dos causas más frecuentes de dicho síndrome (hipometilación en la región 11p15 y disomía uniparental materna del cromosoma 7)^(3,4,21) y, si resultaran normales, realizar estudio molecular mediante MLPA o cariotípido molecular (array de SNPs o de hibridación genómica comparada), ya que el análisis citogenético convencional no es suficientemente sensible para detectar delecciones muy pequeñas^(3,4,22-24).

El riesgo de recurrencia es bajo en los casos no heredados. El diagnóstico prenatal es posible mediante FISH o cariotípido molecular de muestra fetal (biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis) y, debido a la incertidumbre en el pronóstico como consecuencia de la gran variabilidad fenotípica asociada, es de suma importancia la interconsulta previa con genética clínica para un asesoramiento reproductivo adecuado.

El manejo de dichos pacientes es multidisciplinar y sintomático. En la mayoría de casos se necesitan programas de estimulación precoz y educación especial para mejorar el desarrollo cognitivo. En cuanto al crecimiento no se encuentran datos en la literatura respecto al tratamiento con rhGH. Algunos cuadros sindrómicos pueden cursar con CIR y afectación del crecimiento postnatal y no siempre estos pacientes responden al tratamiento con rhGH, siendo en algunas ocasiones criterio de exclusión para la administración de rhGH. En nuestro caso parece que la respuesta al tratamiento con rhGH está siendo favorable, por lo que ante la presencia de dicho síndrome sí que recomendaremos iniciar tratamiento con rhGH.

El pronóstico de estos pacientes es incierto al no existir datos de seguimiento a largo término.

Conclusiones

El diagnóstico etiológico de CIR es importante debido a que son múltiples las causas que pueden producirlo. Los CIR sin crecimiento recuperador deben ser evaluados por parte de genética clínica y molecular, ya que su valoración es de gran utilidad para su mejor filiación.

Dado que los CIR sin crecimiento recuperador son candidatos a tratamiento con rhGH, conocer la causa del CIR permitiría valorar de manera más objetiva la respuesta al tratamiento con rhGH, que podría ser diferente según la etiología del mismo.

Ante la buena respuesta al tratamiento con rhGH en nuestro caso se podría recomendar iniciar tratamiento a niños con delección 10q que presenten talla baja postnatal.

Se debería pensar en la posibilidad de delección subterminal 10q ante un niño con rasgos de SSR y pruebas moleculares de SSR negativas, recomendándose en estos casos realizar un cariotípido molecular.

Referencias Bibliográficas

1. Díez I, de Arriba A, Bosch J, Cabanas P, Gallego E, Martínez-Aedo MJ et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr* 2012;76:104.e1-e7.
2. Leheup B. Monosomía distal 10q [accedido 05 de septiembre 2013]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=96148.
3. Eggermann T, Begemann M, Bindr G, Spengler S. Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:19.
4. Eggermann T. Russell-Silver Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:355-64.
5. Irving M, Hanson H, Turnpenny P, Brewer C, Ogilvie CM et al. Deletion of the distal long arm of chromosome 10q; is there a characteristic phenotype? A report of 15 de novo and familial cases. *Am J Med Genet* 2003;123A: 153-63.
6. Courtens W, Wuyts W, Rooms L, Pera SB, Wauters J. A subterminal deletion of the long arm of chromosome 10: a clinical report and review. *Am J Med Genet* 2006;140A: 402-9.
7. Miller ND, Nance MA, Wohler ES, Hoover-Fong JE, Lisi E, Thomas GH et al. Molecular (SNP) analyses of overlapping hemizygous deletions of 10q25.3 to 10qter in four patients: evidence for HMX2 and HMX3 as candidate genes in hearing and vestibular function. *Am J Med Genet* 2009;149A:669-80.
8. Yu-Tzu C, I-Ching C, Chung-Hsing W, Zheng-Nan C, Huang-Tsung K, Chyi-Chyang L et al. Chromosome 10q Deletion del(10)(q26.1q26.3) is associated with cataract. *Pediatrics and neonatology* 2013;54:132-6.
9. Rooney DE, Williams K, Coleman DV, Habel A. A case of interstitial deletion of 10q25.2-q26.1. *J Med Genet* 1989;26:58-60.
10. McCandless SE, Schwartz S, Morrison S, Garlapati K, Robin NH. Adult with an interstitial deletion of chromosome 10 [del(10)(q25.1q25.3)]: overlap with Coffin-Lowry syndrome. *Am J Med Genet* 2000;95: 93-8.
11. Kehrer-Sawatzki H, Daumiller E, Müller-Navia J, Kendziorra H, Rossier E, du Bois G, et al. Interstitial deletion del(10)(q25.2q25.3) approximately 26.11) – case report and review of the literature. *Prenat Diagn* 2005;25:954-9.
12. Lewandowski RC, Jr, Kukolich MK, Sears JW, Mankinen CB. Partial deletion 10q. *Hum Genet* 1978;42: 339-43.
13. Shapiro SD, Hansen KL, Pasztor LM, DiLiberti JH, Jorgenson RJ, Young RS et al. Deletions of the long arm of chromosome 10. *Am J Med Genet* 1985;20: 181-96.
14. Mehta L, Duckett DP, Young I. D. Behaviour disorder in monosomy 10qter. *J Med Genet* 1987; 24: 185-6.
15. Tanabe S, Akiba T, Katoh M, Satoh T. Terminal deletion of chromosome 10q: clinical features and literature review. *Pediat Int* 1999;41: 565-7.
16. Yatsenko SA, Kruer MC, Bader PI, Corzo D, Schuette J, Keegan CE et al. Identification of critical regions for clinical features of distal 10q deletion syndrome. *Clin Genet* 2009;76:54-62
17. Schrandt-Stumpel C, Fryns JP, Hamers G. The partial monosomy 10q syndrome: report on two patients and review of the developmental data. *J Ment Defic Res* 1991;35: 259-67.
18. Wulfsberg EA, Weaver RP, Cunniff CM, Jones MC, Jones KL. Chromosome 10qter deletion syndrome: a review and report of three new cases. *Am J Med Genet* 1989;32: 364-7.
19. Scigliano S, Grégoire MJ, Schmitt M, Jonveaux PH, LeHeup B. Terminal deletion of the long arm of chormosome 10. *Clin Genet* 2004;65:294-8.
20. Wakeling EL. Silver-Russell syndrome. *Arch dis Child* 2011; 96:1156-61.
21. Abu-Amro S, Monk D, Frost J, Preece M, Stainer P, Moor GE. The genetic aetiology of silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2008;45:193-9.
22. Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Ounap K, Gaspar H, Chrzanowska KH, Ilyaa H et al. Epigenetic mutations of the imprinted IGF-2-H19 domain in silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *J Med Genet* 2009;46:192-7.
23. Rossignol S, Netchine I, Le Bouc Y, Gicquel C. Epigenetics in silver-Russell syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:403-14.
24. Binder G, Begemann M, Eggermann T, Kannenberg K. Silver-Russell syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:153-60.

Hiperparatiroidismo en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1: presentación de un caso en la edad pediátrica

The onset of hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1 at a pediatric age

Constanza Navarro Moreno¹, José Ignacio Martínez Pueyo², María José Rivero Martín¹, María José Alcázar Villar¹, Araceli García Vázquez³, María Pilar Pérez Segura¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid (España)

²Cirugía General. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

³Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

Resumen

Introducción: el síndrome MEN1 se caracteriza por la aparición de hiperplasias y neoplasias glandulares en múltiples tejidos endocrinos. Su manifestación más frecuente y precoz es el hiperparatiroidismo. Caso clínico: niña de 10 años diagnosticada de MEN1 que presenta hiperparatiroidismo y osteopenia. Se realiza paratiroidectomía de las glándulas paratiroides (GPT) superiores con autotransplante en antebrazo derecho. No se consigue localizar las GPT inferiores. Postintervención presenta recurrencia del hiperparatiroidismo. Se realiza ecografía cervical en la que se observan nódulos tiroideos en ambos lóbulos tiroideos inferiores. Se realiza PAAF del nódulo izquierdo que confirma la presencia de tejido paratiroides. Se diagnostican GPT inferiores de localización intratiroidea. Conclusión: El hiperparatiroidismo aumenta el riesgo de desarrollar osteoporosis a largo plazo, por lo que es importante vigilar la densidad mineral ósea en estos pacientes. Aunque no existe consenso sobre el momento más idóneo de intervención en el hiperparatiroidismo asociado al MEN1, en caso de afectación ósea estaría indicada la paratiroidectomía. Con el objetivo de aumentar el éxito de la intervención es de suma importancia

localizar previamente las GPT, e investigar la existencia de GPT supranumerarias o ectópicas.

Palabras clave: *hiperparatiroidismo, MEN1, paratiroidectomía*.

Abstract

Introduction: the MEN1 syndrome is characterized by a propensity to develop glandular hyperplasia and neoplasia of endocrine organs. The hyperparathyroidism is its most common and precocious manifestation. Case report: a 10-year-old girl diagnosed with MEN1 presented hyperparathyroidism and osteopenia. A parathyroidectomy of the two superior parathyroid glands (PTG) and autotransplantation in the forearm was performed. The inferior PTG were not located. After surgery she developed a recurrence of her hyperparathyroidism. The performance of neck ultrasound showed thyroid nodules in both inferior thyroid lobes. The FNA of the left nodule confirmed the presence of parathyroid tissue. The girl was diagnosed with ectopic intrathyroidal PTG. Conclusions: hyperparathyroidism increases the risk of osteoporosis. The examination of bone mineral density is therefore highly recommended for patients presenting this pathology. Controversy exists regarding timing of the surgery, but in case of bone disease a parathyroidectomy should be performed. The localization of the PTG and searching for supernumerary or ectopic PTG before surgery are necessary conditions to improve the success of the procedure.

Key Words: *hyperparathyroidism, MEN1, parathyroidectomy*.

Correspondencia:

Constanza Navarro Moreno
Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada,
Calle Camino del Molino 2,
28942, Fuenlabrada, Madrid, España,
Tel: 916006455
E-mail: constanza.navarro@salud.madrid.org

Introducción

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) es un síndrome genético, que se caracteriza por la aparición de hiperplasias y neoplasias multicéntricas y recurrentes en diversos tejidos glandulares⁽¹⁻⁴⁾. Su prevalencia es de 2 a 20 casos por 100.000 habitantes⁽⁵⁾. Afecta característicamente a las glándulas paratiroides (GPT), siendo el hiperparatiroidismo la manifestación más precoz y frecuente; se presenta en más del 90% de los pacientes^(6, 7).

La herencia es autosómica dominante, con una expresividad variable, y una penetrancia alta que aumenta con la edad, alcanza un pico entre la tercera y la quinta década de vida. Sin embargo, el rango de edad se extiende desde los 10 a los 60 años, de modo que a los 10 años el 7% presentarán algún tipo de manifestación endocrinológica, y a los 60 años el 100%^(5, 8).

La detección de las mutaciones responsables permite identificar a los portadores. A pesar de esto, no existe ningún tratamiento profiláctico, y la única acción preventiva disponible es la vigilancia periódica, con el fin de detectar precozmente las alteraciones, y realizar intervenciones tempranas⁽⁹⁾. Existen distintos protocolos de seguimiento. Entre ellos el propuesto por Argente et al⁽⁵⁾, similar al de Brandi et al⁽¹⁰⁾, que aconsejan la realización de pruebas de laboratorio y de imagen en función de la edad. Aunque las manifestaciones en la edad pediátrica son infrecuentes, está indicado investigar a los portadores desde los 5 años.

Ante el diagnóstico de hiperparatiroidismo existe la posibilidad de realizar una paratiroidectomía. En este caso cobra una gran importancia el conocimiento de la anatomía de las GPT⁽¹¹⁾. En el MEN1 el número de GPT puede ser superior a cuatro hasta en un 20% de los casos. Además pueden existir GPT ectópicas (tiroídes, timo, mediastino)⁽⁶⁾, lo que supone un reto diagnóstico y quirúrgico incluso en manos expertas.

Se presenta un caso de MEN1 caracterizado por una aparición muy temprana de hiperparatiroidismo. Con la peculiaridad añadida de que ambas GPT inferiores se localizaban ectópicas a nivel intratiroideo. De esta forma, se intenta mostrar una sistematización en la búsqueda preoperatoria de las GPT y en caso de persistencia o recurrencia del hiperparatiroidismo postintervención.

Caso clínico

Se deriva a la consulta de Endocrinología Pediátrica una niña de 10 años y 8 meses por ser portadora de la mutación 2556delAT en el gen MEN1, detectada en el contexto de un estudio familiar. No refiere sintomatología. La exploración completa, incluida la antropo-

metría, es normal y el desarrollo puberal se encuentra en estadio III de Tanner.

Hasta los 9 años siguió controles en otro centro. A los 2 años se hizo ecografía cervical en la que se describe el tiroídes con apariencia multinodular, sin alteración en la función tiroidea. A los 8 años se realizó gammagrafía de paratiroides en la que no se observan alteraciones. Consta una analítica realizada a los 9 años en la que presenta hipercalcemia con paratohormona (PTH) normal: Ca iónico 1,44 mmol/l (1 - 1,35 mmol/l), PTH 22,6 pg/ml (12 – 65 pg/ml).

Se inicia despistaje de hiperparatiroidismo: Ca iónico 1,42 mmol/L, PTH intacta 69 pg/ml. En la orina de 24 horas presenta Ca 229 mg/día = 5,2 mg/kg/día (normal < 4 mg/kg/día), con cociente Ca/creatinina 0,21 (normal < 0,21). Se realiza ecografía cervical en la que se visualizan nódulos tiroideos (NT) benignos en lóbulo superior derecho, y adenomas paratiroides inferiores bilaterales y probable superior izquierdo. El estudio de función tiroidea no muestra alteraciones.

Se evalúa la densidad mineral ósea (DMO) con una densitometría radiológica de doble energía (DEXA) de la columna vertebral lumbar: 0,621 g/cm² (-2,26 z-score según las tablas de Boot et al ajustadas al estadio de Tanner⁽¹²⁾, lo que diagnostica osteopenia.

Ante la presencia de afectación ósea coincidiendo con el pico de adquisición de masa ósea en el periodo puberal se decide intervenir. Previo a la intervención se amplía el estudio de imagen. Se realiza gammagrafía con tecnecio-99m sestamibio, SPECT y RM cervical en las que no tienen traducción las lesiones referidas en la ecografía.

En el acto quirúrgico se encuentran las dos GPT superiores aumentadas de tamaño, en su localización habitual. Tras confirmar mediante biopsia que se trata de tejido paratiroides se extirpan. No se identifican las GPT inferiores. Se extirpan restos tímicos. Se realiza autotransplante en antebrazo derecho de fragmentos de GPT. La anatomía patológica diagnostica hiperplasia inespecífica de las GPT superiores.

Al mes de la reintervención reaparece la hipercalcemia: Ca iónico 1,44 mmol/L, con PTH máxima a los 9 meses de 108 pg/ml. En la ecografía cervical se visualiza un NT en polo inferior del lóbulo izquierdo, y otro nódulo en el tercio inferior del lóbulo derecho. Se sospecha que dichos NT correspondan a una localización intratiroidea de las GPT inferiores. Se realiza biopsia del nódulo izquierdo que es congruente con tejido paratiroides. No se consigue obtener material del nódulo derecho.

Se realizan SPET y gammagrafía de paratiroides y del autotransplante sin obtener captación. Se practica test de isquemia para valorar el autotransplante. No

se obtiene gradiente unilateral, lo que sugiere que no es funcional; PTH basal y postcompresión: brazo izquierdo 36 y 43 pg/ml, brazo derecho 40 y 47 pg/mL, respectivamente.

Se repite DEXA de la columna lumbar que muestra mala evolución hacia osteoporosis: DMO 0,703 g/cm² (-2,9 Z-score).

En el momento actual, la niña tiene 13 años y está siendo valorada conjuntamente con cirugía para plantear reintervención.

Discusión

En el hiperparatiroidismo asociado al MEN1 la cirugía está indicada ante hipercalcemia sintomática o muy elevada, nefrolitiasis, enfermedad ósea (fracturas o disminución de la DMO), y en caso de síntomas de gastrinoma que no se controlen con medicación^(13, 14). La controversia se plantea ante la hipercalcemia asintomática o con síntomas leves. Algunos autores recomiendan intervenir a los jóvenes dada su larga esperanza de vida, que aumenta el riesgo de enfermedad ósea futura. Otros aconsejan diferir la paratiroidectomía basándose en la alta tasa de recurrencias, al mismo tiempo, una intervención tardía supone un aumento de las GPT, lo que facilitaría la cirugía. Arnold et al⁽¹³⁾ concluyen que estaría indicado operar ante disminución de la DMO. Carling et al⁽⁶⁾ afirman que habría que considerar la cirugía en caso de aparición temprana del hiperparatiroidismo. Y Kollars et al⁽¹⁵⁾ recomiendan la resección en todos los casos de hiperparatiroidismo primario en la infancia.

Dado que la hiperplasia/adenoma suele afectar a las cuatro GPT, está indicada la paratiroidectomía subtotal, o total con autotransplante heterotópico, y tiemectomía^(5-7, 9, 15). El éxito de la cirugía es mayor en los casos en que se ha localizado previamente la lesión⁽¹⁶⁾. La prueba de imagen más utilizada es la gammagrafía con tecnecio-sestamibi, preferiblemente combinada con SPECT. Otros estudios como la ecografía, la RM y la tomografía computarizada son menos útiles para identificar las GPT, pero pueden ayudar, particularmente en la visualización de NT. Si estas metodologías no permiten localizar la lesión puede plantearse el cateterismo venoso de los vasos tiroideos y mediastínicos para la determinación de PTH, o la angiografía digital^(6, 17).

La ectopia de las GPT dificulta la paratiroidectomía aún en manos expertas, sobre todo si no ha sido localizada preoperatoriamente o si se da en pacientes con enfermedad multiglandular⁽¹⁸⁾. Se atribuye a una migración anómala durante la embriogénesis^(11, 19). La incidencia de la ectopia intratiroidea oscila del 0,7 al 6,7%. La causa de este amplio rango se debe, probablemente, a la falta de consenso en la definición, algu-

nos autores se refieren exclusivamente a las GPT completamente englobadas en el tiroides, mientras que otros incluyen también a las GPT parcialmente incluidas en el parénquima tiroideo⁽²⁰⁾. Ante el hallazgo de un NT en contexto de hiperparatiroidismo se debe investigar la posibilidad de que se trate de una ectopia de las GPT, pues éstas suponen una causa de paratiroidectomía fallida, además de aumentar la morbilidad por la necesidad de reintervención⁽¹⁹⁾. La PAAF guiada por ecografía es la técnica con mayor valor diagnóstico para determinar la naturaleza de los NT⁽¹⁸⁾.

Ante reaparición o persistencia del hiperparatiroidismo tras intervención se deberá investigar la presencia de tejido remanente o de GPT ectópicas, y la recurrencia a nivel del autotransplante en antebrazo. Para ello se puede determinar el gradiente de PTH en ambos brazos, analizando sus niveles en muestras simultáneas de las venas cubitales derecha e izquierda. En caso de que el autotransplante funcione adecuadamente el gradiente será >1:10, un gradiente >1:20 es indicativo de hiperfunción. También son útiles el test de isquemia⁽²¹⁾ y la gammagrafía^(6, 22).

Conclusiones

No existe consenso acerca del momento más idóneo de intervención en el hiperparatiroidismo asociado al MEN1, pero ante disminución de la DMO habrá que plantearse la paratiroidectomía individualizando cada caso. El éxito de la cirugía está estrechamente relacionado con la localización previa de las GPT. La localización ectópica y la presencia de GPT supranumerarias son una causa frecuente de paratiroidectomía fallida. Habrá que tener un alto grado de sospecha, y ante cualquier lesión sugestiva de tratarse de GPT investigarla a fin de facilitar la intervención y disminuir la tasa de recurrencias.

Referencias Bibliográficas

- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. Endocrinol Metab Clin North Am 2000;29:541-567.
- Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. Annu Rev Physiol 2000;62:377-411.
- Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Nature Reviews 2005;5:367-375.
- Chernausek SD, Eng C. Pheochromocytoma and the multiple endocrine neoplasia syndromes. En: Sperling M.A. (Ed.). Pediatric Endocrinology. 3^a Edición. Philadelphia (USA): Elsevier; 2008.p. 512-529.

5. Neoplasia endocrina múltiple. En: Argente J, Sorian L (Ed). Manual de Endocrinología Pediátrica. 1^a Edición. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2010.p.269-281.
6. Carling T, Udelesman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med* 2005;257:27-37.
7. Root AW, Diamond FB. Disorders of mineral homeostasis in the newborn, infant, child, and adolescent. En: Sperling M.A. (Ed.). Pediatric Endocrinology. 3^a Edición. Philadelphia (USA): Elsevier; 2008.p.686-769.
8. Machens A, Schaaf L, Karges W. Age-related penetrance of endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): A multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol* 2007;67(4):613-622.
9. Fuleihan GE, Arnold A. Pathogenesis and etiology of primary hyperparathyroidism. Uptodate 2013 (fecha de consulta septiembre 2013). Disponible en: <http://www.uptodate.com>
10. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5658-71.
11. Landaluce A, Portugal V, Basañez A, Álvares J, Sarabia S. Paratiroides intratiroideas. *Endocrinol Nutr* 2007;54(6):328-30.
12. Boot AM, de Ridder MAJ, Pols HAP, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Bone mineral density in children and adolescent: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:57-62.
13. Arnold A; Snyder PJ; Mulder JE. Approach to therapy in multiple endocrine neoplasia type 1. Uptodate 2013 (fecha de consulta septiembre 2013). Disponible en: <http://www.uptodate.com>
14. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Frake DL, Marx SJ et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg* 2008;247:501.
15. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suárez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;115:974-980.
16. Kivlen MH, Bartlett DL, Libutti SK, Skarulis MC, Marx SJ, Simonds WF et al. Reoperation for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 2001;130:991-8.
17. Yeste D, Carrascosa A. Patología del metabolismo del calcio. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (Ed). Endocrinología Pediátrica. Manual Práctico. 1^a Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013. p. 203-207.
18. Ros S, Sitges-Serra A, Pereira JÁ, Jimeno J, Prieto R, Snacho J et al. Adenomas paratiroideos de localización intratiroidea: derechos y bajos. *Cir Esp* 2008;84(4):196-200.
19. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006;191:418-423.
20. Mazeh H, Kouniavsky G, Schneider DF, Makris KI, Sippel RS, Dackiw APB et al. Intrathyroidal parathyroid glands: small, but mighty (a Napoleon phenomenon). *Surgery* 2012;152:1193-200.
21. Knudsen L, Brandi L, Daugaard H, Olgaard K, Lockwood K. Five to 10 years follow-up after total parathyroidectomy and autotransplantation of parathyroid tissue: evaluation of parathyroid function by use of ischaemic blockade manoeuvre. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:47-51.
22. Chen H, Civelek AC, Westra WH, Sheel PJ, Udelesman RI. Use of technetium Tc-99m sestamibi scintigraphy for recurrent tertiary hyperparathyroidism from a parathyroid forearm graft. *South Med J* 2000;93:215-217.

Trastorno de desarrollo sexual 46,XX ovotesticular: presentación de un caso SRY negativo con ovotestes bilaterales en el Hospital Universitario de Santander (HUS)

Victor Clemente Mendoza Rojas¹, Pilar Carola Pinillos Navarro², Ricardo García Pino³

¹Departamento de Pediatría. Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga , Santander (Colombia)

²Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga , Santander (Colombia)

³Departamento de Patología. Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga, Santander (Colombia)

Resumen

Introducción: Las alteraciones del desarrollo sexual (ADS) son patologías de presentación infrecuente, que requieren un abordaje multidisciplinario por considerarse urgencias médicas y sociales, ante la necesidad de asignación de género a los individuos afectados y la identificación de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita que pueden conducir a insuficiencia suprarrenal. La alteración del desarrollo sexual ovotesticular (ADSOT), forma parte de este grupo de entidades y se define como la presencia de tejido ovárico y testicular de manera simultánea en un mismo individuo. Caso clínico: Neonato de 7 días de vida con ambigüedad genital, clasificación Prader III, en quien se encuentran góndadas ubicadas en región inguinal, correspondientes a ovotestes bilaterales, confirmado mediante informe de histopatología. Adicionalmente se detectan por métodos diagnósticos imagenológicos, estructuras compatibles con útero y vagina. Se decide asignación de sexo femenino y gonadectomía bilateral. Discusión y conclusiones: Se trata del primer caso de ADSOT reportado en Santander, Colombia; cuya evaluación, manejo y pronóstico, permiten considerar que es importante su reconocimiento precoz a través de

una alta sospecha clínica en la valoración de los neonatos, y su consecuente confirmación, para garantizar una adecuada terapia. La conducta a seguir generalmente depende de múltiples factores: fenotipo, cariotípico, genitografía, resultados hormonales, etc., y debe ir acompañada de seguimiento continuo del paciente y su familia. Por lo tanto se hace necesario que el personal de salud a cargo, tenga un conocimiento completo de estas entidades y la capacidad de interacción con múltiples especialidades que le permitan definir estos casos complejos.

Palabras clave: alteraciones del desarrollo sexual, trastornos ovotesticulares del desarrollo sexual, quimera ovotesticular, ovotestes.

Abstract

Disorders of sexual development (DSD) are uncommon pathologies that require a multidisciplinary approach for medical and social reasons, given the need for gender assignment to the affected individuals and the identification of cases of congenital adrenal hyperplasia that may lead to adrenal insufficiency. The disorder of sexual development ovotesticular (DSDOT), is part of this group of entities and is defined as the presence of ovarian and testicular tissue simultaneously in the same individual. Case report: Neonate with 7 days of life with ambiguous genitalia, Prader III classification, in whom gonads were located in the inguinal region, corresponding to bilateral ovotestes, confirmed by histological pathology report. Additionally, structures compatible with uterus and vagina were detected by diagnostic imaging methods. Female gender was assigned and bilateral gonadectomy was performed. Discussion and Con-

Correspondencia:

Pilar Carola Pinillos Navarro,
Universidad Industrial de Santander,
Hospital Universitario de Santander, Calle 21 #29-25 Apt 506,
Edificio Studio XXI, San Alonso, Bucaramanga, Santander,
Colombia
Tel: 3158589693
E-mail: pilar_carola@hotmail.com
E-mail: pilarcarola1992@gmail.com

clusions: This is the first reported case of ADSOT in Santander, Colombia, whose evaluation, management and prognosis are important to support the view that early recognition through a high clinical suspicion in evaluating infants, and their subsequent confirmation, guarantee an appropriate therapy. The conduct to follow generally depends on multiple factors: phenotype, karyotype, genitography, hormonal results, etc., and should be accompanied by continuous monitoring of the patient and family. Therefore, health personnel in charge needs to have a thorough knowledge of these entities and the ability to interact with multiple specialities that allow them to define these complex cases.

Key Words: *disorders of sexual development, disorders of sexual development ovotesticulars, ovotesticular chimera, ovotestes.*

Introducción

El fenotipo de un individuo es el resultado de procesos complejos: la diferenciación de conductos internos (conductos de Müller y de Wolff) y genitales externos, que se lleva a cabo bajo la influencia de genes específicos y hormonas, quienes se comportan como determinantes sexuales⁽¹⁾. Cuando está presente alguna alteración que modifique el orden normal de los eventos se originan estados patológicos conocidos como alteraciones del desarrollo sexual (ADS). La incidencia global de los ADS reportada es de 1/5.500 recién nacidos^(2,3). Este grupo de alteraciones incluye múltiples entidades relacionadas con causas variables, que históricamente se conocían bajo terminología inadecuada y confusa; por lo tanto, en el año 2005, la *Lawson Wilkins Pediatrics Endocrine Society* (LWPE) y la *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) durante el consenso de Chicago⁽⁴⁻⁸⁾, proponen una nueva nomenclatura que clasifica las ADS en tres grandes categorías de acuerdo a sus causas: ADS 46,XX, ADS 46, XY y ADS del sexo cromosómico.

La ADS ovotesticular (ADSOT) (OMIM N° 400045) se define como la presencia, tanto de tejido testicular (con túbulos seminíferos bien desarrollados) como de tejido ovárico (con folículos De Graff maduros) de forma separada, o más frecuentemente en una misma gónada denominada ovotestes^(2, 9-11). Esta alteración representa menos del 3% de todos los trastornos del desarrollo sexual. En el 60% de los casos de ADSOT se reporta un cariotipo 46, XX, SRY negativo, con presencia de una mutación en el cromosoma X o en un autosaoma que promueve la virilización; el 33% corresponde a cariotipos con mosaicismo y una segunda línea celular que contenga al cromosoma Y (han sido reportados cariotipos 46,XX/46 XY; 46,XX/47XXX; 46XX/ 45, X0) y el 7% de los individuos son 46,XY^(10,12). Al examen físico la mayoría de los pacientes tie-

nen escroto bífido e hipospadía perineal y están descritos casos más raros como urgencia quirúrgica por dolor labioescrotal⁽²⁾.

Debido a la inusual presentación de esta entidad, se relata un caso de un paciente manejado en el Hospital Universitario de Santander (HUS), Bucaramanga, Colombia, con cariotipo 46, XX/ SRY negativo, en quien se hace diagnóstico temprano, basándose en hallazgos de ambigüedad genital inicialmente. A partir de allí se plantea el manejo integral de esta condición considerada urgencia médica y social. A continuación, se describen los hallazgos de historia clínica y examen físico, y se comenta el abordaje del mismo, ya que es necesario la intervención de un equipo multidisciplinario y el adecuado diagnóstico de estos individuos que influirá de forma importante en su pronóstico.

Caso Clínico

Se trata de neonato a término producto de la primera gestación de madre de 20 años y padre de 30 años, sin relación de consanguinidad, con 40 semanas de gestación, nacida por parto vaginal atendido institucionalmente, sin complicaciones, con controles prenatales adecuados y tres informes ecográficos de primer nivel sin alteraciones. Al momento del nacimiento presenta adecuada adaptación neonatal.

Examen físico:

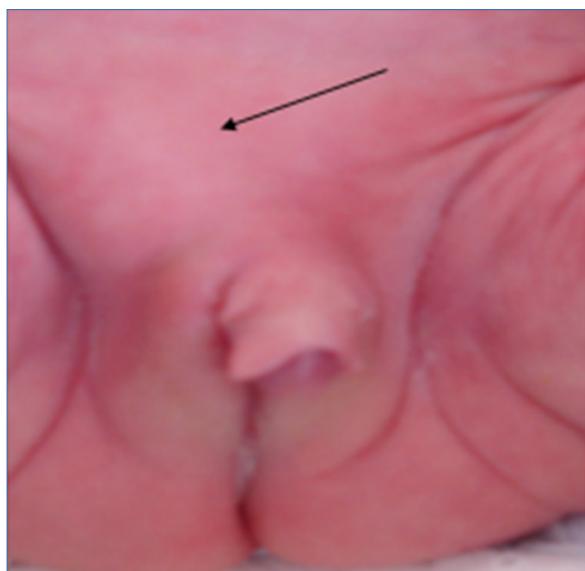
Se valora el paciente a los 7 días de vida en el HUS, institución de tercer nivel de atención. Al examen físico se encuentra paciente con peso de 2.575 g (percentil 25), talla de 51 cm (percentil 50) y perímetrocefálico de 33 cm (percentil 25); genitales externos simétricos, clasificación Prader III, tubérculo genital de 1,9 cm, sin hiperpigmentación ni rugosidades; masa inguinal derecha ovoide de 10x5 mm de diámetro (Figura 1). No presenta trastorno hidroelectrolítico, ni hipoglucemia y la 17 hidroxiprogesterona (17-OHP) es normal.

Procedimientos diagnósticos y evolución

Se realiza al 16º día de vida una ecografía que señala pequeños nódulos hipoeicos de 9,6 x 4,5 mm y de 9 x 4,5 mm en región inguinal que podrían corresponder a las gónadas. Adicionalmente no se identifican ovarios en su posición habitual.

Además, test de hCG (se obtuvo muestra para determinaciones basales el día 17 de vida, posteriormente se aplicaron 1.500 unidades/día intramusculares durante 3 días, iniciando el día 18º de vida, y toma de muestra de sangre 24 horas después de la última dosis administrada, el día 21º de vida), con los siguientes resultados:

Figura 1a. Apariencia de los genitales externos. Se indica con la flecha masa ovoide inguinal derecha.



Se indica con la flecha masa ovoide inguinal derecha.

Ø Basal (Día 17° de vida) LH: 8,96 mUI/ml, FSH: 25,31 mUI/ml, Testosterona libre: 1,02 pg/ml; y

Ø Postestimulación (Día 21° de vida) Testosterona libre: 2,2 pg/ml.

Se observa baja adherencia al seguimiento médico y el paciente consulta nuevamente a los 11 meses de edad, con resultados de cariotipo 46,XX.

En la genitografía se identifica estructura de tejido blando de longitud aproximada de 3,2 cm, y cuya localización retrovesical y pararectal derecha, en continuidad con el contenido inyectado en la región vaginal, es consistente con un útero cuya textura es característica y presenta un discreto engrosamiento del endometrio.

Se programa al paciente para biopsia y resección gonal, y herniorrafia inguinal bilateral, procedimiento que se realiza sin complicaciones. El resultado del análisis histopatológico de las piezas quirúrgicas reporta presencia de tejido testicular y ovárico simultáneamente en ambas gónadas (Figura 2). Adicionalmente, el estudio molecular del gen SRY en sangre total, descarta su presencia.

Tratamiento

Con los hallazgos anteriormente mencionados, se define entonces que el caso corresponde a una alteración del desarrollo sexual ovotesticular 46, XX, SRY negativo. Se realiza asignación de género femenino, se considera pertinente la realización de gonadectomía bilateral ante el riesgo de malignización del tejido gonal, adicionalmente la paciente se encuentra

Figura 1a. Apariencia de los genitales externos.



Se indica con la flecha masa ovoide inguinal derecha.

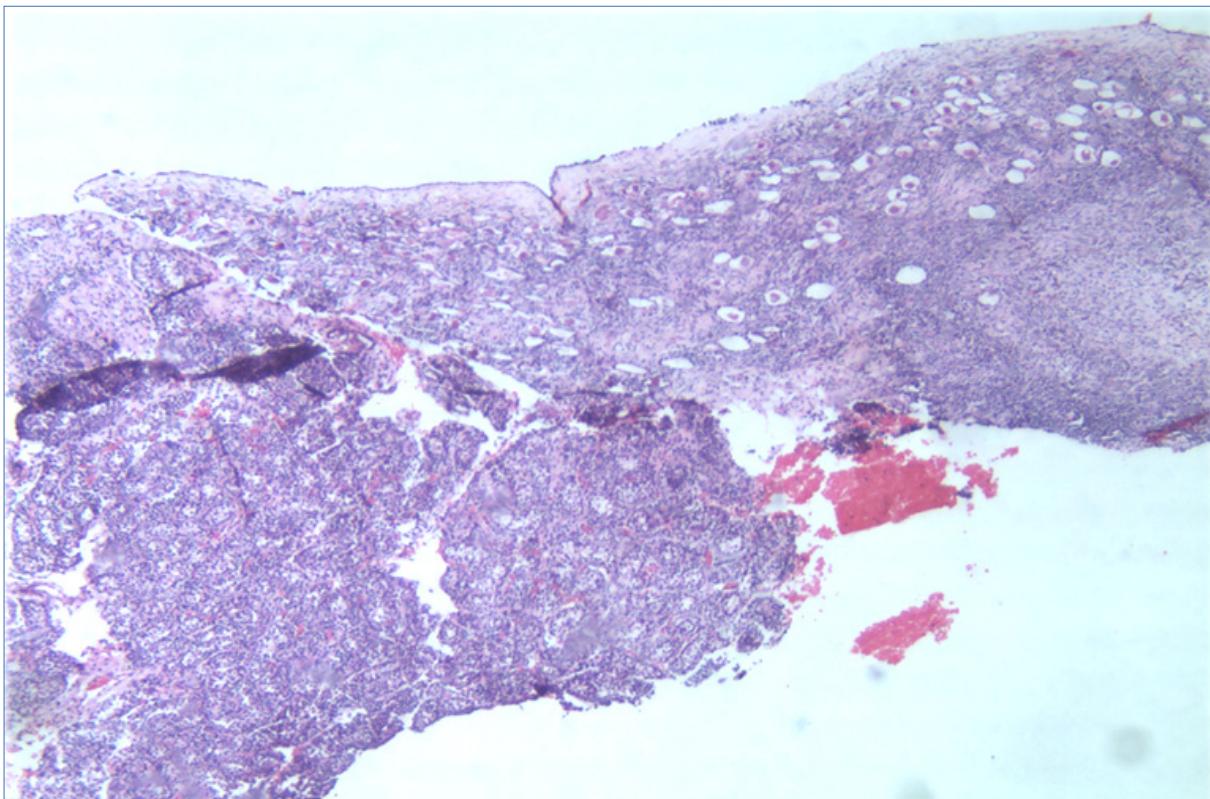
programada para remodelación de sus órganos genitales externos en la institución y se propone seguimiento continuo posterior con el fin de establecer un tratamiento hormonal sustitutivo feminizante al llegar a la edad del desarrollo puberal.

Discusión y conclusiones

El actual caso se trata del primer caso de ADSOT descrito en Santander, Colombia, que requirió intervención especializada de varias áreas médica-quirúrgicas como endocrinología pediátrica, cirugía pediátrica, radiología pediátrica, genética, y ginecología. Es importante resaltar que el diagnóstico precoz de estas condiciones, aporta un gran beneficio para los pacientes, ya que cambian de una forma radical su tratamiento y permite establecer pronóstico y asesoría adecuada. Se logra entonces, en esta situación realizar confirmación diagnóstica temprana de sexo cromosómico 46,XX, SRY negativo, presencia de estructuras compatibles con genitales internos femeninos, y ovotestes bilateral; y adicionalmente el test de hCG demostraba la presencia de células de Leydig funcionales pero con valores elevados de gonadotrofinas relacionadas con daño gonal. Por todo lo anterior se considera realizar asignación de sexo femenino, considerando también, que los órganos genitales externos coinciden de mejor manera con un fenotipo femenino.

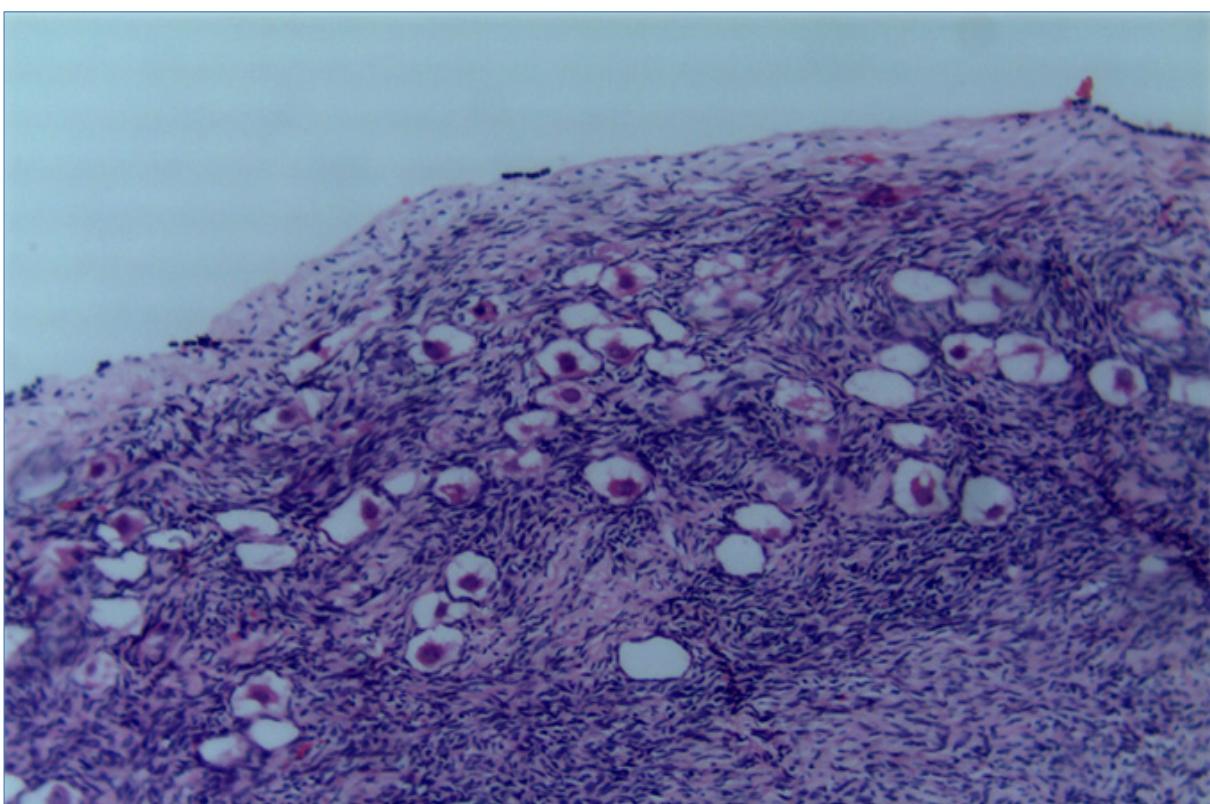
El tratamiento quirúrgico realizado en estos casos es la extirpación de gónadas y, en algunos casos los genitales internos, que se opongan al sexo asignado, y la reconstrucción de los genitales externos. Generalmente, cuando la asignación de sexo es masculina, es pertinente en algunos casos, retirar el tejido testicular, si

Figura 2a. Presencia de tejido testicular y ovárico.



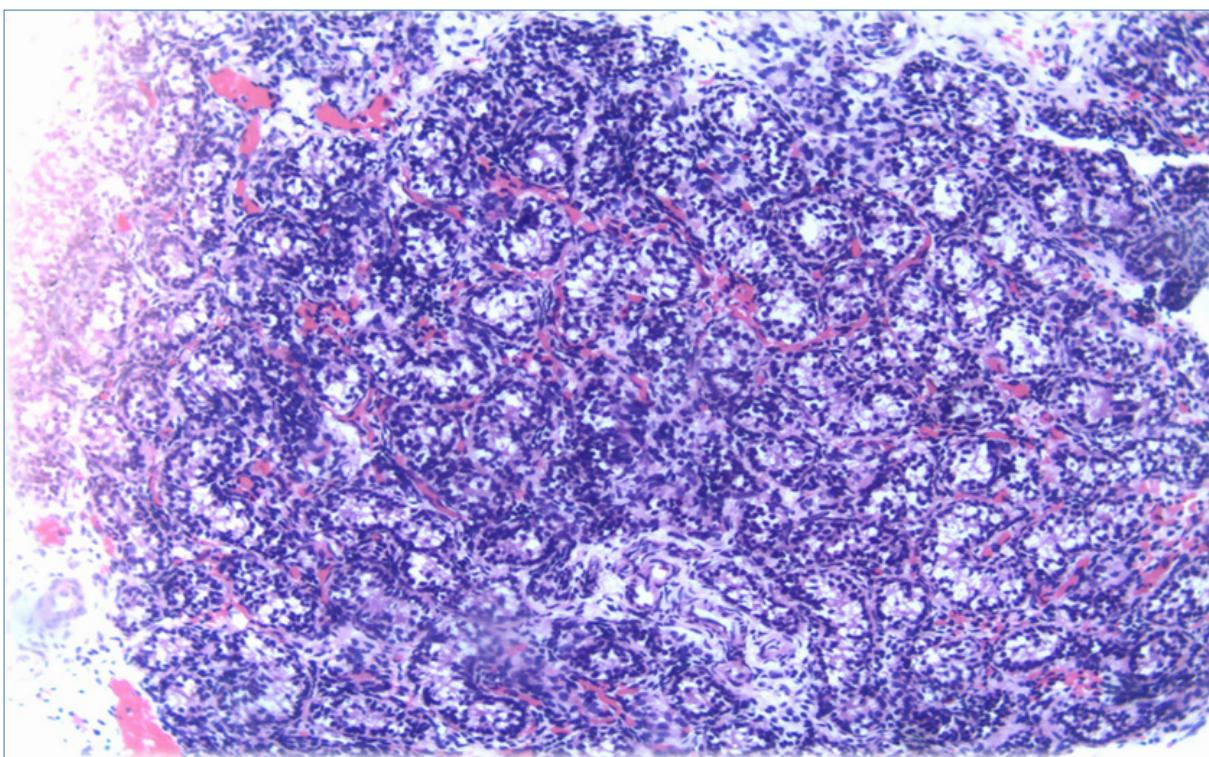
Se aprecian ambos componentes: Túbulos seminíferos y folículos primordiales. Tinción hematoxilina-eosina, 10X.

Figura 2b. Tejido ovárico.



Aumento de los folículos primordiales. Tinción hematoxilina-eosina, 40X.

Figura 2c. Tejido testicular.



Aumento de los túbulos seminíferos. Tinción hematoxilina-eosina, 40X.

no es adecuadamente funcional, por su alto riesgo de desarrollar malignidad, al igual que los casos de mosaicismo, cuando hay presencia del componente Y. En las mujeres se puede intentar conservar el tejido ovárico, ya que estas pacientes pueden ser potencialmente fértiles si se cuenta con adecuadas estructuras Müllerianas⁽⁹⁾. Sin embargo, se propone en este caso, gonadectomía total, con el fin de evitar que las células gonadales sufren un proceso de malignización derivado de las posibles mutaciones presentes, que condujeron a la alteración del desarrollo sexual, aunque no se encuentre presente el cromosoma Y. A pesar de que la incidencia de tumores gonadales, en las ADSOT es de aproximadamente 3%, y el tejido remanente debe estar bajo estricta vigilancia⁽¹⁰⁾.

Se plantea entonces, la necesidad de suplementación hormonal en la paciente en un futuro, con seguimiento continuo, con el fin de brindarle los beneficios sistémicos que los estrógenos proporcionan. Cuando se decide asignación de género masculino, generalmente se realiza suplementación hormonal con testosterona y los individuos son infértiles⁽⁹⁾.

En conclusión, las alteraciones del desarrollo sexual son consideradas, además de situaciones biológicas que deben recibir tratamiento, urgencias sociales en cuanto al tema se asignación de género, para la adecuada orientación hacia un rol. Debe procurarse ofrecer a estos pacientes y a su familia, todas las atenciones necesarias para asumir integralmente la situación

desde todas las perspectivas del desarrollo humano, ya que son situaciones complejas. Se presenta entonces, un caso clínico clásico de alteración del desarrollo ovotesticular bilateral 46, XX, SRY negativo con tejido ovárico y testicular funcional, donde es importante resaltar, que el diagnóstico establecido tempranamente, permitió enfocar de la mejor manera a la paciente y a su familia, ofreciéndole las intervenciones médicas y quirúrgicas pertinentes a su situación. Además, se le otorgará idealmente un seguimiento estricto para adecuar el tratamiento hormonal al desarrollo de la pubertad. Finalmente, esta paciente podrá lograr en un futuro el estado de embarazo a través de técnicas de implantación de óvulos fertilizados, ya que conserva genitales internos femeninos adecuados para esta condición.

Referencias Bibliográficas

- Öcal G. Current concepts in disorders of sexual development. J Clin Res Ped Endo 2011; 3(3):105-114.
- Fernández N, Rodriguez S, Perez J. Acute labio-escrotal pain in a patient with ovotesticular syndrome. Case report. Journal of Pediatric of Urology 2013; e1-e4.
- Douglas G, Axelrad ME, Brandt ML, Crabtree E, Dietrich JE, et al. Guidelines for evaluating and

- managing children Born with disorders of sexual development. *Pediatr Ann* 2012; 41(4): e1-7.
4. Allen L. Trastornos del desarrollo sexual. *Obstet gynecol Clin N Am* 2009; 36: 25-45.
 5. Hughes LA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 22(1): 119-134.
 6. Damiani D, Gil Guerra J. As novas definições e classificações dos estados intersexuais: o que o consenso de Chicago contribui para o estado de arte?. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(6):1013-1017.
 7. Öcal G, Berberoğlu M, Şiklar Z, Ruhi H, Tükün A, et al. The clinical and genetic heterogeneity of mixed gonadal dysgenesis: does “disorders of sexual development (DSD)” classification based on new Chicago consensus cover all sex chromosome DSD?. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1497-1502.
 8. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics* 2006; 118: e488-500.
 9. Pérez JF, Llinás E, Jiménez M, Jaramillo A. Presentación de un caso de hermafroditismo verdadero con ovotestes bilaterales descendidos a los pliegues labioescrotales. *Revista Urología Colombia* 2005; 15(1): 11-114.
 10. Tran C, Semins M, Epstein J, Gearhart J. Ovotesticular disorder of sex development with mosaic 45,X/46,X, idic (Y) (q.11.23) karyotype and streak gonad. *Urology* 2011; 78: 1178-1181.
 11. Villafaña VE, Blasco JA. Hermafroditismo verdadero. Un caso 46XY/46XX. *Patología Rev Latinoam* 2011; 49(2):138-140.
 12. Parada A, Ríos R, Ebensperger M, Lardone MC, Piottante A, et al. 46,XX/SRY-negative true hermaphrodite. *Fertil Steril* 2010; 94: 2330.e 13-e16.