

Sumario

Noviembre 2015, VOLUMEN 6 / NÚMERO 2

ORIGINALES

| | |
|---|----|
| Seguimiento de recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo en el embarazo | 4 |
| Caracterización de niñas con síndrome de Mayer Von Rokitansky-Küster-Hauser | 12 |
| Secuelas endocrinas en niños con tumores del sistema nervioso central: un estudio retrospectivo | 19 |
| Estudio de estacionalidad en los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 en Aragón. Influencia de factores climatológicos y microbiológicos | 25 |
| Results after the first year of treatment with recombinant human growth hormone therapy in a group of Spanish children with short stature | 39 |
| Niveles de vitamina D y factores de riesgo asociados en recién nacidos sanos de Mallorca | 51 |

REVISIONES

| | |
|--|----|
| Síndromes genéticos asociados a diabetes mellitus..... | 61 |
|--|----|

CARTAS AL DIRECTOR

| | |
|--|----|
| Síndrome poliglandular autoinmune en adolescente con trastorno de la conducta alimentaria | 78 |
|--|----|

CASOS CLÍNICOS

| | |
|---|----|
| Edemas en paciente con diabetes mellitus tipo 1 | 80 |
| Hipocondroplasia debida a mutación en el gen FGFR3. A propósito de un caso | 83 |
| Hipertiroidismo neonatal | 89 |
| Otras causas de raquitismo no carencial: raquitismo resistente a vitamina D tipo II | 95 |





JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidente

Luis Antonio Castaño González

Secretaría general

María Victoria Borrás Pérez

Tesorera

M^a 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



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

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

Calle Zamora, 187
Colonia Condesa
Delegación Cuauhtémoc
06140 México D.F.

Calle 90 n° 16-18, 5ª 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

© 2015 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 6
Número 2

ORIGINALES

- Seguimiento de recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo en el embarazo 4
Pedro Juan Carpena Lucas, Fernando Calvo Rigual, Natividad Pons Fernández, Rocio Rey Simón, Javier Sanz Gallur, Rosa Casañ Fernández
- Caracterización de niñas con síndrome de Mayer Von Rokitansky-Küster-Hauser 12
Liliana Mejía de Beldjenna, Juan Rojas, Diana Vanessa Suárez Ayala, Raúl Astudillo, Mauricio Mejía
- Secuelas endocrinas en niños con tumores del sistema nervioso central: un estudio retrospectivo. 19
Beatriz Martín Tejedor, Silvia Luque Pérez, Isabel Leiva Gea, Olga Escobosa Sánchez, María José Martínez-Aedo Ollero, Juan Pedro López Siguero
- Estudio de estacionalidad en los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 en Aragón. Influencia de factores climatológicos y microbiológicos..... 25
Santiago Conde Barreiro, Mercedes Rodríguez Rigual, Gloria Bueno Lozano, Beatriz González Pelegrín, Manuel Omeñaca Terés, María Pilar Rodrigo Val, Gracia María Lou Francés, Marta Ferrer Lozano
- Results after the first year of treatment with recombinant human growth hormone therapy in a group of Spanish children with short stature..... 39
Amparo Rodríguez, María D. Rodríguez Arnao, José I. Labarta, María J. Martínez-Aedo, María Alija, Ignacio Díez López, Ramón Cañete, Julia Otero Villar, Datac Study Investigators
- Niveles de vitamina D y factores de riesgo asociados en recién nacidos sanos de Mallorca..... 51
Diego de Sotto Esteban, Beatrice Ursina Bëinbrech, Laia Ferrés Ramis, Paula Torbado Oliver, Aina María Yáñez Juan

REVISIONES

- Síndromes genéticos asociados a diabetes mellitus 61
Gustavo Giraldo Ospina, Catalina Forero Ronderos, Camila Céspedes Salazar

CARTAS AL DIRECTOR

- Síndrome poliglandular autoinmune en adolescente con trastorno de la conducta alimentaria..... 78
Lorena Miñones-Suárez, Patricia Floristán-Resa

CASOS CLÍNICOS

- Edemas en paciente con diabetes mellitus tipo 1 80
Marta Sendarrubias-Alonso, Ana Haro-Díaz, Esther González-Ruiz de León, Carmen María Rivas-Mercado, María Sanz-Fernández, Marta Sendarrubias Alonso
- Hipocondroplasia debida a mutación en el gen FGFR3. A propósito de un caso 83
José Ignacio Perales Martínez, Beatriz Pina Marqués, Sofía Congost Marín, Mercedes Odriozola Grijalba, Marta Vara Callau, Paula Lalaguna Mallada
- Hipertiroidismo neonatal 89
Paula Lalaguna Mallada, José Ignacio Perales Martínez, Sofía Congost Marín, Mercedes Odriozola, Marta Vara Callau, Santiago Conde Barreiro, Irene Burgasé Estallo, Sonia Abió Alberó
- Otras causas de raquitismo no carencial: raquitismo resistente a vitamina D tipo II..... 95
Elena Lucas Sáez, Jesús Lucas, José Badía, María Antonia Moreno, Maribel Giner

Seguimiento de recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo en el embarazo

Thyroid metabolism in newborn whose mothers have received thyroxine during pregnancy

Pedro Juan Carpena Lucas¹, Fernando Calvo Rigual¹, Natividad Pons Fernández¹, Rocio Rey Simón¹, Javier Sanz Gallur², Rosa Casañ Fernández²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva, Valencia

²Endocrinología y Nutrición. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva, Valencia

Resumen

Introducción: Las recomendaciones actuales de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo en la embarazada suponen un aumento de mujeres tratadas. Hemos estudiado el metabolismo tiroideo en recién nacidos cuyas madres han recibido tiroxina en el embarazo.

Material y métodos: Estudio prospectivo comparando Tiroxina (T4L) y la Hormona Estimulante de la glándula Tiroidea (TSH), en muestra de sangre venosa extraída el 2º día de vida, en recién nacidos de madres tratadas de hipotiroidismo antes (grupo 1) o durante el embarazo (grupo 2) y recién nacidos de madres no hipotiroideas (controles, grupo 3).

Resultados: 109 casos (36 del grupo 1 y 73 del grupo 2), y 82 controles. La TSH de las mujeres diagnosticadas en el embarazo (grupo 2) presentó una mediana de 5,1 mU/L (rango 2,5-50,2 mU/L) y la T4L, de 1 ng/dl (rango 0,6-1,3 ng/dl). Los Anticuerpos Antiperoxi-das (Ac-antiTPO) fueron positivos en 77% de las mujeres del grupo 1, y en 36% de las del grupo 2. No hubo diferencias entre grupos para la duración del embarazo y peso al nacimiento. Las mujeres tratadas antes del embarazo recibían una dosis media de tiroxina mayor que las diagnosticadas y tratadas durante el embarazo (125 vs. 75 mcg/día). No hubo diferen-

cias significativas en la T4L y TSH en los recién nacidos de los casos frente al grupo control.

Conclusiones: El tratamiento de hipotiroidismo materno en la gestación según las nuevas recomendaciones internacionales no se ha acompañado de alteraciones hormonales en el recién nacido. Las madres con hipotiroidismo previo al embarazo recibieron dosis más elevadas de tiroxina.

Palabras clave: estudio de seguimiento, embarazo, recién nacido, hipotiroidismo, tratamiento, tiroxina, enfermedades de la tiroides.

Abstract

Introduction: The actual recommendations for hypothyroidism diagnosis and treatment during pregnancy imply an increase of women treated. We have studied the thyroid metabolism in newborn whose mothers have received thyroxine during their pregnancy.

Material and methods: Prospective study comparing Thyroxine (T4L) and Thyroid-Stimulating Hormone (TSH), in a sample of venous blood drawn the 2nd day of life, in newborn of women treated of hypothyroidism before pregnancy (group 1) or during the pregnancy (group 2) and newborns of mothers without hypothyroidism (controls, group 3).

Results: 109 cases (36 of group 1 and 73 of group 2), and 82 controls. The maternal TSH of diagnosed women during pregnancy (group 2) was of 5,1 mU/L (range 2,5-50,2 mU/L), and the T4L, was of 1 ng/dl (range 0,6-1,3 ng/dl). The antiperoxidase antibodies (Ac-Anti-TPO) were positive in 77% of the women in

Correspondencia:

Pedro Juan Carpena Lucas
Servicio de Pediatría, Hospital Lluís Alcanyís
Crta. Xàtiva-Silla Km.2 46800, Xàtiva, Valencia
E-mail: pjcarpena@hotmail.com
E-mail: calvo_fer@gva.es

group 1, and 36% of those in group 2. There are no differences between the groups for duration of pregnancy and weight at the time of birth. Treated women before pregnancy received a higher dose of thyroxine than those who were diagnosed and treated during pregnancy (125 vs. 75 mcg/day). There were no significant differences in the T4L and TSH of the newborns of the cases versus the control group.

Conclusion: The maternal hypothyroidism treatment during pregnancy according to the new international recommendations has not showed hormonal alterations in the newborn child. Mothers with hypothyroidism before the pregnancy received a higher dose of thyroxine.

Key Words: *follow-up studies, pregnancy, newborn, hypothyroidism, therapeutics, thyroxine, thyroid diseases.*

Introducción

El hipotiroidismo materno durante el embarazo podría tener repercusión en el desarrollo neuronal del feto. Algunos estudios observan que incluso los hijos de madres hipotiroideas tratadas de manera subóptima muestran sutiles cambios en el desarrollo psicomotor en los primeros años de vida^(1,2,3). Otros autores, no han encontrado este hecho⁽⁴⁾.

Por otro lado, el aumento de TSH materno en algún momento del embarazo, y menor edad gestacional al parto se asocian con menor T4L total en el recién nacido (RN)⁽⁵⁾.

Se estima que el 1% de las mujeres gestantes padecen un hipotiroidismo clínico, un 2-3%, un hipotiroidismo subclínico, y un 10-15% tienen anticuerpos antitiroideos^(6,7).

Existe poca bibliografía respecto a la situación de estos RN hijos de madres con hipotiroidismo tratadas durante el embarazo. En mujeres ya tratadas por hipotiroidismo antes de quedarse embarazadas es pauta habitual aumentar la dosis de tiroxina un 25% durante el embarazo. Se desconoce si ese aumento, validado por normalización de las hormonas tiroideas maternas durante el embarazo, va a tener una repercusión en la fase final del crecimiento fetal.

La acción de la desyodasa placentaria supondría un mecanismo de seguridad para mantener un aporte adecuado de hormonas tiroideas al feto. Hay que tener en cuenta que un porcentaje de la hormona tiroidea del feto proviene de la madre, y que dicho porcentaje será variable según la edad gestacional.

Una parte importante de mujeres con hipotiroidismo no tienen una etiología establecida, abriendo la posi-

bilidad de que padezcan algún problema genético, con lo que sería importante un estudio precoz del recién nacido.

La presencia materna de anticuerpos antitiroideos es otro factor a tener en cuenta. Traspasan la placenta y se desconoce su efecto sobre el tiroides del feto y recién nacido, aunque Rovelli y col. encuentran valores ocasionales elevados de TSH en el niño en el primer mes de vida⁽⁸⁾. Otro estudio encuentra T4L neonatal más elevado en RN hijos de madres hipotiroideas con anticuerpos positivos que en RN de madres hipotiroideas sin anticuerpos⁽⁹⁾.

La propia determinación de hormonas tiroideas en el recién nacido tiene como problema el del rango de normalidad, más amplio que en otros periodos de la vida⁽¹⁰⁾.

Las hipertirotropinemias neonatales transitorias pueden asociarse ocasionalmente con patología estructural tiroidea (p.ej, hemiagenesia tiroidea)⁽¹¹⁾. Si hay más riesgo de patología tiroidea en RN hijos de madres afectas de hipotiroidismo (a demostrar) estaría indicada la búsqueda de anomalías estructurales en el RN mediante ecografía^(12,13), junto a otros estudios.

Finalmente, y no es un problema menor, es frecuente en los padres la existencia de dudas sobre una posible relación entre el hipotiroidismo materno y el riesgo de hipotiroidismo congénito.

Por todo ello es pertinente la realización de un estudio para detectar posibles anomalías del funcionamiento del tiroides neonatal en hijos de madres hipotiroideas durante la gestación.

El cambio reciente en la estrategia de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo en la mujer embarazada⁽¹⁴⁾ ha aumentado el número de mujeres tratadas, a pesar de presentar cifras de TSH previamente no consideradas anormales, por lo que es interesante conocer la repercusión en el estado hormonal del recién nacido.

Sigue en discusión cuáles son los valores de normalidad para T4L y TSH durante la gestación, valores que en cualquier caso son diferentes al resto de la población por interferencia de la Gonadotropina Coriónica Humana (β -HCG) en la TSH y de las proteínas plasmáticas modificadas por el embarazo, en la T4L.

Las recomendaciones actuales sugieren que los valores de normalidad a aplicar en la embarazada provengan de datos propios, siempre que se demuestre un estado de ingesta suficiente de yodo. Estudios en España, cumpliendo este requisito, se han publicado, con puntos de corte de TSH diferentes^(15,16). En ausencia de dichos datos locales, la Asociación Americana de Tiroides (ATA) recomienda un punto de corte

para considerar hipotiroidismo gestacional a valores de TSH mayores de 2,5 mU/L en el primer trimestre ⁽¹⁷⁾.

Es por todo ello de interés conocer si este aumento de gestantes diagnosticadas y tratadas de hipotiroidismo suponen alguna repercusión en los recién nacidos.

Se ha diseñado un estudio para conocer cuáles son los valores de hormonas tiroideas en el recién nacido de madres afectas de hipotiroidismo, ya fuera previo al embarazo, o con hipotiroidismo gestacional.

Objetivo principal

Valorar si los recién nacidos hijos de madres tratadas por hipotiroidismo gestacional muestran alteración de las hormonas tiroideas al segundo día de vida.

De manera secundaria monitorizar el efecto del aumento de dosis de hormona tiroidea durante el embarazo en madre y recién nacido.

Metodología

Estudio prospectivo observacional con grupo control, comparando valores de T4L y TSH en recién nacidos de madres tratadas de hipotiroidismo antes (GRUPO 1) o durante el embarazo (GRUPO 2) y recién nacidos de madres no hipotiroideas (controles, GRUPO 3) procedentes de la Maternidad de un Hospital Comarcal. Extracción coincidente con las pruebas metabólicas.

Dicho Hospital Comarcal atiende una población de 204.623 habitantes, y cuenta aproximadamente con 1.000 partos al año.

En el Departamento dónde está ubicado el Hospital se encontró un déficit de yodo en un estudio previo ⁽¹⁸⁾, por lo que se han realizado campañas activas de uso universal de sal yodada, y profilaxis precoz con yoduro potásico a todas las embarazadas.

En la primera visita del primer trimestre la matrona solicitaba un estudio tiroideo con TSH y T4L a todas las mujeres. Cuando el valor de TSH excedía de 2,5 mU/L, se iniciaba tratamiento con tiroxina y se remitía a Consultas Externas (CE) de Endocrinología, donde se continuaba control durante el embarazo, manteniendo tratamiento con tiroxina para un objetivo de TSH dentro del rango de normalidad según la edad gestacional (de acuerdo con el último protocolo de la Asociación Americana de Tiroides) ⁽⁷⁾; es decir: TSH 0,2-3 mU/L en el segundo trimestre y 0,3-3 mU/L en el tercer trimestre. A todas las mujeres se les hacía una determinación de Ac-antiTPO. Tras el parto se suspendía el tratamiento y se remitían a los tres me-

ses de nuevo a CE de Endocrinología con analítica de control.

Las mujeres con hipotiroidismo previo a la gestación aumentaban la dosis de tiroxina un 25%, y se monitorizaban para valores de TSH normales en la gestación.

La captación de los recién nacidos fue en la Maternidad a partir de la constancia de padecimiento de hipotiroidismo en la historia clínica materna entre enero 2012 y marzo 2014.

A todos los recién nacidos se les extraía una muestra de sangre entre el 2º-4º día de vida, para T4L y TSH, coincidiendo con el test de metabolopatías, que en nuestro centro se realiza por punción venosa en el dorso de la mano ⁽¹⁹⁾.

El grupo control consistió en 82 recién nacidos sanos consecutivos, cuyas madres no recibieron tratamiento y tenían valores de T4L y TSH normales en el primer trimestre de embarazo.

Las variables maternas estudiadas fueron: edad materna, tiempo de tratamiento con tiroxina, valores iniciales de T4L, TSH y Ac-Anti-TPO (previos al embarazo o el primero del embarazo), y dosis de tiroxina.

Las variables neonatales estudiadas fueron: sexo, semanas de gestación, tipo de parto, Apgar, peso al nacimiento, horas de vida al hacer el estudio tiroideo y seguimiento si alteraciones.

La TSH y la T4L se realizaron mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en suero (Roche®). Los anticuerpos antiperoxidasa se determinaron mediante una Prueba Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA) en suero (Menarini®).

Aprovechando la misma extracción sanguínea, se cursó la determinación de TSH neonatal, dentro del programa de screening de metabolopatías de la Comunidad Valenciana, impregnando la sangre en papel secante, al segundo o tercer día de vida. La determinación de la TSH neonatal fue mediante el método de inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELPHIA) con un autoanalizador AutoDelfia 1235 (Perkin Elmer, Boston, Estados Unidos).

La equivalencia entre TSH en papel de filtro y TSH en suero se estableció mediante la fórmula: TSH en papel de filtro x 2,2 = TSH en suero ⁽²⁰⁾.

Los parámetros estudiados se describen como media y desviación estándar o como mediana y rango, según normalidad o no de la distribución. Se realizó test de Análisis de la Varianza (ANOVA) para variables numéricas continuas y test no paramétrico para variables ordinales y para aquellas que no cumplieran una distribución normal.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Asistencial y se solicitó a los padres consentimiento informado por escrito.

Resultados

El estudio fue realizado entre enero de 2012 y marzo de 2014.

Se analizaron tres grupos: 36 mujeres con hipotiroidismo pregestacional, con una duración de 4 años (rango 1-23 años), 73 casos de mujeres con hipotiroidismo gestacional, la mayoría diagnosticadas y tratadas en el primer trimestre, y 82 casos de grupo control (Tabla 1).

Analizamos las variables maternas, encontrando que las mujeres con hipotiroidismo pregestacional eran de mayor edad, y requerían una mayor dosis de tiroxina (125 vs. 75 µg/día) que las afectas de hipotiroidismo gestacional. Asimismo tenían mayor porcentaje de positividad a anticuerpos antiperoxidasa (77 vs 36%)

Como era esperable los casos con hipotiroidismo gestacional eran la mayoría leves, en aplicación del protocolo mencionado previamente, con una mediana de TSH al diagnóstico e inicio del tratamiento de 5,1 mU/L.

Los datos perinatales analizados, semanas de gestación, peso al nacimiento, y horas de vida en el momento de la extracción analítica, no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

La mediana de la T4L neonatal fue de 2,4 µg/ml en los GRUPOS 1 y 2, y de 2,5 µg/mL en el GRUPO 3 (CONTROL), sin diferencia significativa.

Tampoco la mediana de TSH mostró diferencias entre los grupos (6,3, 6,63 y 5,7 mU/L) (Tabla 2).

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron tres casos de hipotiroidismo congénito a partir de los resultados del screening neonatal. Ninguno de ellos había entrado en el estudio dado que el estudio hipotiroidismo materno al inicio del embarazo había sido normal.

Únicamente un hijo de madre con hipotiroidismo gestacional y un control tenían malformaciones que requirieron cumplimentación de ficha del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a frecuencia de TSH en suero mayor de 10 mU/L (27,7%, 23,2% y 19,5% para Grupos 1, 2 y 3 respectivamente).

Tabla 1. Características de los grupos de estudio.

| | GRUPO 1 Hipot. Pregest. 36 casos | GRUPO 2 Hipot. Gestac. 73 casos | GRUPO 3 Controles 82 casos | Signif. |
|--|---|--|---|-------------------|
| Duración hipotiroidismo. | 4 años (rango 1-23) | 41 – 1 ^{er} trim. gest. 26 - 2 ^o trim. gest. 6 – 3 ^{er} trim. gest. | | |
| Edad materna en años. Mediana (rango). | 33,5 (21-42) | 32 (19-41) | 31 (16-47) | p=0,031 |
| Ac antiTPO + | 77% ^a | 36% ^b | ----- | p=0,001 |
| Dosis tiroxina materna (mg). Mediana (rango). | 125 (25-250) | 75 (13-125) | | p=0,001 |
| TSH materna al diagnóstico (mU/L). Mediana (rango). | | 5,1 (2,5-50,2) | | |
| T4L materna al diagnóstico (ng/ dL). Mediana (rango). | | 1 (0,6-1,3) | | |
| Peso al nacimiento (g). Media (SD) | 3303 (635) | 3296 (571) | 3316 (433) | n.s. ^c |
| Semanas de gestación. Mediana (rango). | 39 (35-42) | 39 (35-41) | 39 (35-41) | n.s. |
| Horas vida extracción neonatal. | 50,5 | 57 | 50,5 | n.s. |

^aAnti-TPO positivas en 20 de las 27 mujeres a las que se le solicitaron del grupo 1.
^bAnti-TPO positivas en 24 de las 66 mujeres a las que se le solicitaron del grupo 2.
^cn.s. = no significativo.

Tabla 2. Estudio tiroideo neonatal.

| | GRUPO HIPOTIROIDISMO PREGESTACIONAL | GRUPO HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL | GRUPO CONTROL | p |
|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------|-------------------|
| TSH (mU/L). Mediana (rango). | 6,3 (1,6-25,18) | 6,63 (1,6-20) | 5,7 (0,7-24,44) | n.s. ^c |
| T4L (µg/mL). Mediana (rango). | 2,4 (1,2-4,2) | 2,4 (1,3-3,8) | 2,5 (1,8-2,37) | n.s |
| °n.s.= no significativo. | | | | |

Tabla 3. Seguimiento de casos con TSH en suero inicial mayor de 20mU/L.

| GRUPO | TSH SCREENING (sangre total procedente de papel de filtro) | TSH SUERO (misma extracción del cribado) | TSH 2° EN SUERO |
|--|--|--|-------------------|
| HIPOTIROIDISMO GESTACIONAL | 7,97 | 20,08 | 6,41 ^a |
| CONTROL | 10,04 | 21,33 | 6,71 ^a |
| CONTROL | 7,93 | 21,22 | NO |
| CONTROL | 9,79 | 24,44 | 4,08 ^b |
| HIPOTIROIDISMO PREGESTACIONAL | 11 | 25,18 | 4,5 ^b |
| ^a 15 días en Hospital. ^b 15 días en laboratorio de metabolopatías. | | | |

En aquellos casos con TSH en suero mayor de 20 mU/L (valor equivalente al punto de corte para TSH en papel de filtro: TSH > 9 mU/L) se comparó este resultado con el screening de metabolopatías (Tabla 3), con resultados concordantes, y control a las dos semanas normalizado.

La presencia de ac antiperoxidasa en las mujeres embarazadas tampoco varió los resultados de la TSH y T4L neonatales (Tabla 4).

Discusión

Desde la publicación en 2011 de las nuevas guías de diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo gestacional ⁽⁷⁾, muchas más mujeres gestantes han recibido tratamiento con tiroxina por este diagnóstico. La recomendación de utilizar un punto de corte de TSH de 2,5 mU/L para hipotiroidismo gestacional, en ausencia de datos locales de normalidad, ha provocado un aumento en la frecuencia de este diagnóstico hasta un 26,3% en la bibliografía ⁽²¹⁾ (29% de las gestantes de nuestro departamento, datos no publicados).

Frecuentemente se pregunta al pediatra si dicho tratamiento puede ser perjudicial para el feto o el recién nacido, mostrando así una ausencia de información correcta sobre la finalidad de dicho tratamiento.

Nos planteamos si la determinación de hormonas tiroideas del recién nacido, coincidiendo con el cribado de metabolopatías, podría ayudar a la discusión sobre la idoneidad de mantener esta pauta a las gestantes.

Se realizó el estudio para comprobar si había diferencias con un grupo de recién nacidos hijos de mujeres con hipotiroidismo ya tratado previo a la gestación, y con recién nacidos hijos de mujeres sin hipotiroidismo.

La hipótesis inicial fue que no sería esperable encontrar diferencias, a partir de la presunción de una acción protectora de la desyodasa placentaria ⁽²²⁾.

No encontramos diferencias entre grupos, ni en cuanto a factores perinatales (edad de gestación, peso al nacimiento, malformaciones congénitas), ni

Tabla 4. Autoinmunidad tiroidea materna y hormonas en el recién nacido.

| | AntiTPO positivos. n = 44 | AntiTPO negativos. n = 48 | p |
|--|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| TSH neonatal mU/L. Mediana (rango). | 6,3 (1,6-25,18) | 6,97 (2,08-17,95) | n.s. ^a |
| T4L neonatal ng/dL. Media (SD). | 2,57 (0,48) | 2,42 (0,56) | n.s. |
| ^a n.s.= no significativo. | | | |

en cuanto a los valores hormonales al segundo-tercer día de vida. Se puede concluir que la administración de tiroxina a la mujer gestante siguiendo las actuales recomendaciones no se acompaña de una alteración del metabolismo tiroideo del recién nacido.

Los valores de T4L y TSH encontrados tampoco difieren de los publicados recientemente por Temboury en recién nacidos hijos de madres con tiroiditis autoinmune, aunque la interpretación que hacen ellos es diferente, con un seguimiento a más largo plazo y una actitud más intervencionista ⁽²³⁾.

La ausencia de diferencias entre grupos apoyaría el no considerar como grupo de riesgo a los recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo (al menos los casos con hipotiroidismo gestacional), y evitar la repetición del cribado de metabolopatías a este grupo de niños, repetición no recogida en la última revisión de expertos ⁽²⁴⁾.

No es intención del estudio demostrar posibles efectos beneficiosos de este tratamiento.

Ante las dudas de la utilidad del punto de corte referido para la TSH en el embarazo, parece aconsejable la realización de estudios locales de normalidad de hormonas tiroideas en mujeres gestantes, siempre que se pueda demostrar la ausencia de déficit de yodo poblacional en esa área ⁽²⁵⁾.

Los estudios españoles ya publicados con control de la yoduria, muestran puntos de corte para la TSH mayores que la recomendación genérica: 4,75 en Cataluña ⁽¹⁵⁾, y 4,18 en Jaén ⁽¹⁶⁾.

En favor de una posición más prudente en este tema cabe recordar algún estudio ⁽⁴⁾, y una revisión Cochrane que no ha demostrado hasta la actualidad la utilidad del tratamiento del hipotiroidismo subclínico gestacional en la prevención de retraso mental ⁽²⁶⁾.

En cuanto a las debilidades del estudio, únicamente referir que en los recién nacidos en los que había valores normales de hormonas tiroideas no se extendió el

seguimiento más allá del tercer día de vida, y que el número de recién nacidos en cada uno de los grupos es limitado.

Conclusiones

La administración de tiroxina a mujeres embarazadas con hipotiroidismo gestacional o pregestacional no se ha acompañado de alteraciones de las hormonas tiroideas en el recién nacido al segundo día de vida en comparación con un grupo control.

El aumento de dosis de tiroxina en madres con hipotiroidismo pregestacional tampoco mostró repercusión bioquímica en sus hijos recién nacidos.

Teniendo en cuenta que a todos los recién nacidos se les hace el cribado neonatal al segundo día y que se han descrito elevaciones tardías de TSH en los hijos de madre con tiroiditis autoinmune, así como la necesidad de no retrasar el diagnóstico de las posibles alteraciones, se debería valorar en este grupo la realización de una segunda determinación entre la 2ª y 5ª semana de vida.

A la vista de estos resultados no se aconseja la inclusión de los recién nacidos hijos de madres con hipotiroidismo como grupo de riesgo para sufrir una segunda extracción del cribado de hipotiroidismo congénito.

Abreviaturas

Ac-AntiTPO: Anticuerpos antiperoxidasa. ANOVA: Análisis de la Varianza. ATA: Asociación Americana de Tiroides. B-HCG: Gonadotropina Coriónica Humana. CE: Consultas Externas. ECEMC: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas. Método ELISA: Prueba Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas. Método ELPHIA: Método de Inmunofluorescencia a Tiempo Retardado. RN: Recién Nacido. TSH: Hormona estimulante de la glándula tiroides. T4L: Tiroxina.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ninguna situación de conflicto de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J Med.* 1999;341(8):549-55.
- Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics.* 2006;117(1):161-7.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol.* 2003;59(3):282-8.
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366(6):493-501.
- Kuppens SM, Kooistra L, Wijnen HA, Vader HL, Hasaart TH, Oei SG, et al. Neonatal thyroid screening results are related to gestational maternal thyroid function. *Clin Endocrinol.* 2011;75(3):382-7.
- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8 Suppl):S1-47.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1-45.
- Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni C, Passoni A, Maina L, Corrias A, et al. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ital J Pediatr.* 2010;36:24.
- Kvetny J, Poulsen H. Transient hyperthyroxinemia in newborns from women with autoimmune thyroid disease and raised levels of thyroid peroxidase antibodies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(12):817-22.
- Kapelari K, Kirchlechner C, Hogler W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord.* 2008;8:15.
- Ventura PS, Moreno JC. Hipotiroidismos neonatales borderline. *An Pediatr.* 2009;70(Suppl 1):64-70.
- O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child.* 2011;96(3):280-4.
- Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3209-14.
- Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Laila JM, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(9):547-60.
- Vila L, Serra-Prat M, Palomera E, Casamitjana R, de Castro A, Legaz G, et al. Reference values for thyroid function tests in pregnant women living in Catalonia, Spain. *Thyroid.* 2010;20(2):221-5.
- Santiago P, Berrio M, Olmedo P, Velasco I, Sanchez B, Garcia E, et al. Valores de referencia de hormonas tiroideas en la población de mujeres gestantes de Jaén. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(2):62-7.
- De Groot L., Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2012;97(8):2543-65.
- Peris Roig B, Calvo Rigual F, Tenías burillo JM, Merchante Alfaro A, Presencia Rubio G, Miralles Dolz F. Embarazo y déficit de yodo. Situación actual. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(1):9-12.
- Correcher Medina P, Pedron Marzal G., Rey Simon R., Calvo Rigual F. Venopunción en el dorso de la mano. ¿Una alternativa a la punción del talón? *An Pediatr.* 2012;77(6):381-5.
- Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4283-90.

21. Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Torrejon S, et al. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(1): R17-R30.
22. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002;23(1): 38-89.
23. Temboury Molina MC, Rivero Martín MJ, De Juan Ruiz J, Ares Segura S. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria materna: repercusión en el recién nacido. *Med Clin.*2014.
24. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van VG, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363-84.
25. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ* 2014;349:g4929.
26. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2013; 5:CD007752.

Caracterización de niñas con síndrome de Mayer Von Rokitansky-Küster-Hauser

Characterization of girls with Mayer Von Rokitansky-Küster-Hauser syndrome

Liliana Mejía de Beldjenna¹, Juan Rojas², Diana Vanessa Suárez Ayala³, Raúl Astudillo⁴, Mauricio Mejía⁵

¹Endocrinología Pediátrica. Universidad Libre - Seccional Cali; Fundación Clínica Infantil Club Noel; Fundación Valle del Lili. Cali, Valle (Colombia)

²Infectología Pediátrica. Universidad Libre- Seccional Cali; Universidad El Bosque. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)

³Pediatría. Universidad Libre - Seccional Cali. Cali, Valle (Colombia)

⁴Cirugía Pediátrica. Fundación Valle del Lili. Cali, Valle (Colombia)

⁵Radiología. Fundación Valle del Lili. Cali, Valle (Colombia)

Resumen

Introducción: El Síndrome de Mayer Von Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) es la anomalía más grave del tracto reproductivo femenino, la segunda causa de amenorrea primaria después de la disgenesia gonadal. Con incidencia 1/5000 recién nacidos y caracterizado por una falla en el desarrollo Mulleriano con caracteres sexuales secundarios y cariotipo normales. Se identifican dos formas clínicas del síndrome: Tipo A, con ausencia de los 2/3 superiores de vagina y útero, remanentes uterinos simétricos, trompas uterinas y ovarios normales; y Tipo B, con esbozos uterinos asimétricos o ausentes, hipoplasia o aplasia de trompas uterinas asociado a anomalías renales, esqueléticas y cardíacas. Es un diagnóstico diferencial en la adolescencia por amenorrea primaria cuya incidencia es menor del 0,1%.

Pacientes y métodos: Entre los años 2008 y 2012 se estudiaron 5 pacientes entre los 9 y los 15 años de edad (media \pm DE: 12,4 \pm 3,4 años) cuyo diagnóstico final fue MRKH.

Resultados: Tres pacientes presentaron la forma clínica tipo A y dos pacientes la tipo B. Todas las pacientes tuvieron caracteres sexuales secundarios normales. Una presentó una anomalía renal y otra una anomalía esquelética. Todas las pacientes tuvieron cariotipos normales.

Conclusiones: En pacientes adolescentes con amenorrea primaria debe pensarse en el diagnóstico de anomalías del desarrollo Mulleriano. Existe la asociación con otras anomalías renales hasta en el 40% y esqueléticas en el 5-10%. El examen físico adecuado y los métodos de diagnóstico auxiliares permiten realizar el diagnóstico de MRKH. Se destaca la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportuno, multidisciplinario que involucra todo un equipo médico calificado.

Palabras clave: *síndrome de Mayer Von Rokitansky-Küster-Hauser, esbozo Mulleriano, hipoplasia gonadal, agenesia uterina.*

Abstract

Introduction: The Von Mayer Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (MRKH) is the most serious anomaly female reproductive tract, the second cause of primary amenorrhea after the gonadal dysgenesis. The incidence is 1/5000 newborns. Characterized by a failure in the development of Mullerian derivatives with normal secondary sexual characteristics and normal

Correspondencia:

Diana Vanessa Suárez Ayala
Pediatria, Universidad Libre
Seccional Cali
Cali, Valle, Colombia
E-mail: divane30@gmail.com

karyotype. Two clinical forms of the syndrome have been described: type A, with absence of the 2/3 of the upper vagina and uterus and presence of symmetric uterine remnants, normal fallopian tubes and ovaries; type B, with absent or asymmetric uterine remnants, hypoplasia or aplasia of uterine Fallopian tubes associated with kidney, skeletal and cardiac abnormalities. It is a differential diagnosis for adolescent primary amenorrhea with an incidence less than 0.1%.

Materials and methods: Between 2008 and 2012 we studied 5 patients between 9 and 15 years of age (mean \pm SD: 12.4 \pm 3.4 years) who were finally diagnosed of MRKH.

Results: Three patients had the type A clinical form and two patients the type B. All patients had normal secondary sexual characteristics. One patient had a kidney abnormality and another one presented skeletal abnormalities. All patients had normal karyotypes.

Conclusions: In adolescent patients with primary amenorrhea the diagnosis of Mullerian developmental abnormalities should be suspected. There are associations with kidney anomalies in up to 40% and with skeletal anomalies in 5 to 10%. Adequate physical examination and diagnostic methods allow the diagnosis of MRKH. It highlights the importance of early diagnosis and treatment, and of a multidisciplinary team involving qualified physicians.

Keys Words: *Mayer Von Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome, Muller defects, gonadal hypoplasia, uterine agenesis.*

Introducción

El Síndrome de Mayer Von Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) tiene una incidencia de 1:5.000 recién nacidos. Se caracteriza por agenesia de útero y vagina, pero puede variar desde la total ausencia de estas dos estructuras, hasta la presencia de remanentes uterinos (müllerianos) con o sin tejido endometrial, y del tercio inferior de la vagina, que puede consistir en simplemente una pequeña depresión entre los labios, o tener una longitud de hasta 5 a 6 cm ⁽¹⁾. Se distinguen dos formas clínicas ⁽²⁾: 1. La forma típica o Tipo A, caracterizada por ausencia de vagina, útero representado por remanentes uterinos simétricos, trompas y ovarios normales. La forma atípica o Tipo B, en la que los esbozos uterinos son asimétricos o están ausentes, existe hipoplasia o aplasia de una o ambas trompas y es frecuente la asociación con anomalías renales y esqueléticas.

El diagnóstico al nacimiento es excepcional. Durante la niñez puede sospecharse ante la presencia de algunas de las malformaciones renales o esqueléticas

asociadas frecuentemente al síndrome MRKH, pero lo habitual es que el diagnóstico se realice en la adolescencia, por amenorrea primaria, que se define como la ausencia de menarquia a los 16 años de edad ⁽³⁾ y tener en cuenta que los genitales externos deben ser fenotípicamente femeninos de lo contrario el abordaje sería como una ambigüedad sexual.

Las mujeres que padecen este síndrome tienen un cariotipo 46,XX y un fenotipo femenino normal con desarrollo espontáneo de características sexuales secundarias, dado que el tejido ovárico se desarrolla y funciona normalmente. Se sospecha en las pacientes con amenorrea primaria con presencia de tejido mamario sin anomalías de diferenciación sexual ⁽¹⁾.

El tratamiento hormonal es innecesario ya que la producción de estrógenos es normal (excepto en las asociadas a agenesia ovárica) y de hecho presentan ciclos ovulatorios, siendo necesaria la reproducción asistida, mediante estimulación ovárica, aspiración de ovocitos y útero subrogado en las pacientes que deseen embarazo ^(4,5,6).

Su importancia radica en que el síndrome MRKH puede ser buscado como una causa de amenorrea primaria en pacientes adolescentes, dada la importancia del diagnóstico certero y su manejo adecuado en la salud física y emocional tanto de la paciente como de sus familias, y es el médico Pediatra el que debe no sólo sospechar el diagnóstico y confirmarlo, sino acompañar en este proceso a la paciente como cabeza de grupo de apoyo multidisciplinario que se requiere.

El objetivo del presente trabajo es describir 5 pacientes con MRKH, la edad del diagnóstico, las características clínicas, genotípicas, fenotípicas, la relación con la amenorrea primaria en la adolescencia, y con anomalías renales y esqueléticas.

Pacientes y métodos:

El presente trabajo es un estudio retrospectivo de casos. Entre los años 2008 y 2012 se estudiaron 5 pacientes entre los 9 y los 15 años de edad (media \pm DE: 12,4 \pm 3,4 años) en las que por amenorrea primaria o por estudio de anomalías morfológicas se les diagnosticó el síndrome de MRKH en la consulta de endocrinología pediátrica. Las pacientes consultaron inicialmente entre 6 meses y un año previo al diagnóstico final.

La evaluación clínica incluyó: motivo de consulta, examen físico completo incluyendo talla, peso, relación de segmentos, coeficiente intelectual, grado de desarrollo sexual según estadios de Tanner, presencia de hirsutismo, inspección de genitales externos para evaluar presencia y características de la vagina,

Tabla 1. Características clínicas, cariotipo y hallazgos en la RM de las pacientes.

| Pa- ciente | Edad años | Cariotipo | Cérvix | Útero | Ova- rios | Vagina Distal | Otro | Peso (Z-Score IMC) | Talla (Z-Score) |
|---------------|--------------|-----------|--------|-----------------|--------------|------------------|---|--------------------------|--------------------|
| 1 | 14 | 46,XX | No | Esbozos | Si | Si | No | 41 Kg (-1) | 154 cm (-1) |
| 2 | 14 | 46,XX | Si | Hipo plásico | No | Pequeña | Luxación cade- ra, glaucoma TORCH, Hipo- tiroidismo défi- cit de hormona decrecimiento | 32 Kg (-1) | 138,5 cm (-3) |
| 3 | 15 | 46,XX | No | No | Si | Si | No | 60 Kg (+1) | 160 cm (0) |
| 4 | 9 | 46,XX | No | No | Si | Si | No | 25 Kg (-1) | 130 cm (0) |
| 5 | 10 | 46,XX | No | No | Si | Pequeña | Agnesia re- nal izquierda. Hipotiroidismo escoliosis | 51,8 Kg (+2) | 146 cm (+1) |

IMC: Índice de Masa Corporal. Z-scores. Ajustados para la edad, tomados de curvas de crecimiento OMS 2007.

orificio del himen, tamaño del clítoris, aspecto de labios menores y mayores

Las pruebas complementarias de diagnóstico incluyeron una ecografía abdominal total, un cariotipo y una resonancia magnética (RM) pélvica, y los hallazgos se confirmaron con laparotomía exploratoria en todos los casos.

El diagnóstico cromosómico se realizó en todos los casos con técnica de diferenciación cromosómica por bandeo GTB (Giemsa- Tripsin Banding) y en algunos con bandeos CBG (C-Bands-Giemsa) y RBG (R-Bands-Giemsa).

Resultados

Describimos 5 pacientes a quienes se les evidenció ausencia uterina y/o ovárica al realizarles estudios complementarios (Tabla 1).

Por estudios de amenorrea primaria en dos de ellas (Nº 1 y 3), se incluyó una ecografía pélvica en la que se evidenció la anomalía congénita. En las otras tres pacientes el diagnóstico de síndrome MRKH se detectó ante una ecografía abdominal total como parte del estudio de su enfermedades de base (pacientes No. 4 y 5 con infecciones urinarias a repetición), en la que se encontró ausencia de cérvix y útero; la otra paciente (Nº 2) por estudio de malformaciones (luxación de cadera, glaucoma secundario a infección por toxoplasma e hipotiroidismo) y porque presentaba

dolor pélvico crónico que precisó el estudio imagenológico en el que se informó de la presencia de útero hipoplásico y ausencia de ovarios (Tabla 1).

En tres casos (Nº 1, 3 y 4), el examen de los genitales externos reveló sólo la presencia de meato uretral sin anomalías de vagina, mientras que en los otros dos casos existía, además, un orificio que conducía a un esbozo vaginal de 1-3,5 cm de profundidad. Las demás anomalías congénitas se hallaron en las pacientes como parte del estudio de sus patologías de base (Tabla 1).

En la Tabla 1 se resumen las características clínicas, los hallazgos imagenológicos y el diagnóstico cromosómico de las pacientes.

Ecografía abdominal total y Resonancia Magnética (RM) pélvica

El examen clínico y las imágenes permitieron clasificar a tres pacientes (Nº 1, 3 y 4) como pertenecientes a la forma típica (tipo A) del síndrome MRKH, mientras que las dos restantes (Nº 2 y 5) pertenecían a la forma atípica o tipo B.

En la Figura 1 se observa la resonancia abdominal de la paciente Nº 4, en la que destaca la ausencia de útero y cérvix, mientras que en la figura 2, que corresponde a la resonancia abdominal de la paciente Nº 5, se observa un remanente vaginal distal y un tejido fibroso en lugar de un cérvix uterino.

Discusión y conclusiones

El síndrome MRKH pertenece a la Clase 1 (anomalías de los conductos de Müller) de la clasificación de las malformaciones útero-vaginales ^(5,6).

Las mujeres afectadas tienen vagina ausente o reducida a una fosa en el introito y ausencia o hipoplasia extrema del útero, o cuernos rudimentarios ubicados en las paredes laterales de la pelvis. Su causa es aún desconocida aunque se considera probable que el síndrome MRKH responda a una etiología poligénica multifactorial que altera el desarrollo de los conductos müllerianos entre la 4ª y la 12ª semanas de gestación ^(6,7).

Las mutaciones en genes específicos que intervienen en las etapas tempranas del desarrollo embrionario pueden protagonizar un papel importante en el desarrollo de este síndrome y entre los genes que pueden intervenir se encuentran: WT1, PAX2, HOXA7 - HOXA13, PBX1, WNT4 y WNT9B ^(7, 8, 9, 10).

La edad promedio al diagnóstico de síndrome MRKH es de 15 a 18 años ^(8, 11, 12), éste se efectúa frecuentemente al evaluar una adolescente con amenorrea primaria como es el caso de dos de las cinco pacientes presentadas en el estudio (Nº 1, 3 y 4). Las otras dos pacientes restantes se detectaron al realizar una ecografía abdominal total como estudio de extensión de otras patologías de base y por esto se lograron detectar antes de la evidencia de amenorrea.

Figura 1. RMN abdominal de paciente No 4.

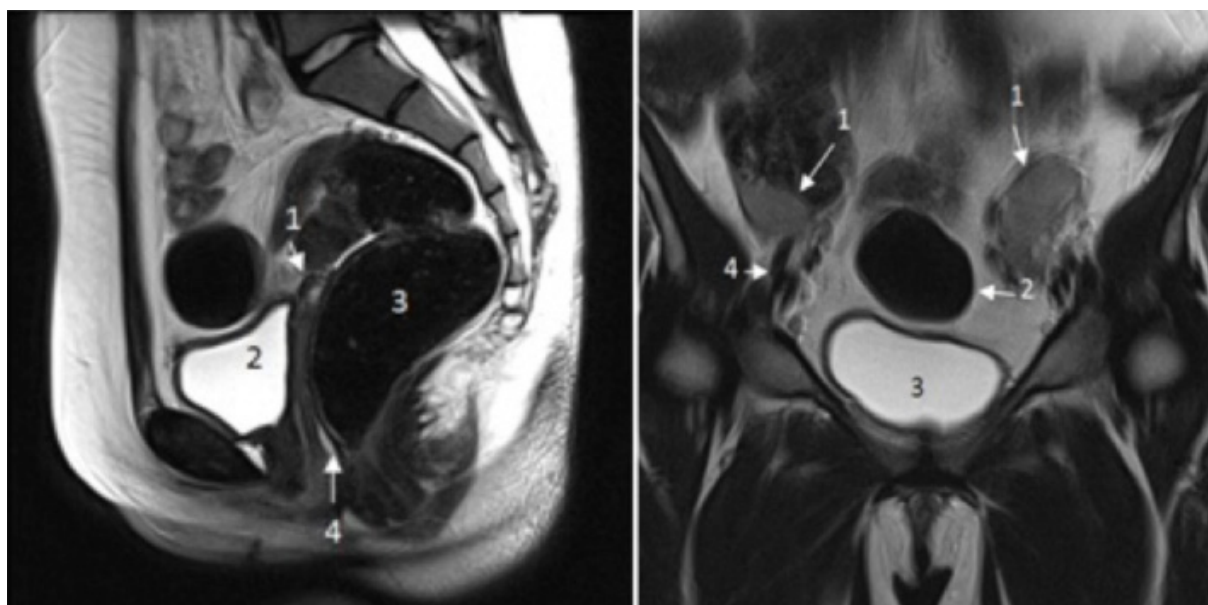


Figura 2. RMN abdominal de paciente Nº5.

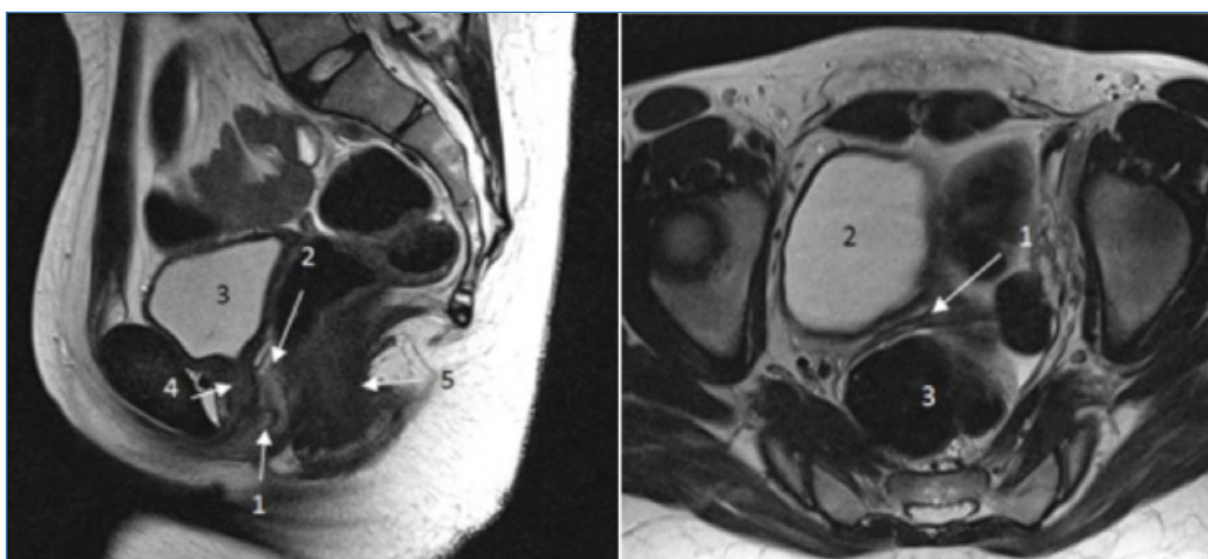


Tabla 2. Malformaciones asociadas al síndrome MRKH ^(3, 4, 5).

| SISTEMA RENAL | SISTEMA ESQUELÉTICO | OTROS |
|----------------------|---|-------------------------------|
| Agnesia Renal | Escoliosis | Sindactilia |
| Riñón pélvico | Cuña Vertebral | Hipoplasia eminencia tenar |
| Uréteres duplicados | Espina bífida | Hernias femoral e inguinal |
| Riñones en herradura | Fusiones vertebrales | Lesiones cardíacas congénitas |
| Mal rotación | Sacralización de L5 Lumbalización de S1 Vertebra supernumeraria | Sordera |

Debe recalcar la importancia de un examen ginecológico cuidadoso en todas las niñas desde el momento del nacimiento y aunque el examen rectal puede ser una herramienta invaluable para descartar la ausencia del útero ^(13, 14), sólo en casos seleccionados se realiza dado el impacto psicológico de este procedimiento en las pacientes a muy temprana edad. Por la variabilidad en la longitud del canal vaginal, es importante tener en cuenta que un examen físico de una vagina con apariencia normal, no descarta por completo el diagnóstico de síndrome MRKH ^(14, 15).

Se debe recalcar que la mayoría de estas pacientes presentan desarrollo sexual de glándulas mamarias, dado que poseen estrógenos provenientes de sus ovarios, retrasando el diagnóstico de la ausencia uterina y que sólo se da cuando la paciente supera los 16 años con amenorrea, obligando al estudio de la misma.

El diagnóstico de síndrome MRKH es de exclusión, los exámenes básicos, además de un adecuado el examen físico son: el cariotipo, las imágenes de estudio del sistema urinario y el perfil hormonal. Estudios adicionales son un ultrasonido específico que incluya vagina, vestíbulo y recto, una laparoscopia y una biopsia de ovario (en cariotipos mixtos y sospechas de disgenesias gonadales).

Fedele et al ⁽¹⁶⁾ propusieron que la laparoscopia era necesaria para el diagnóstico. Sin embargo, otros autores, incluyendo el ACOG (Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras) recomiendan realizar una resonancia magnética (RM) pélvica como prueba confirmatoria ⁽¹⁷⁾.

Nosotros encontramos que la ecografía abdominal total no detectó útero, ni cervix en tres pacientes (Nº 3, 4 y 5); en una paciente (Nº 2), reportó imagen compatible con útero hipoplásico y ausencia de ovarios y en la paciente restante (Nº 1), arrojó una imagen uterina con esbozos y ausencia de cervix. Estos hallazgos se parecen a los de otras series publicadas ^(17,18) y por ello se recalca la importancia de este examen en el diagnóstico del síndrome MRKH.

Entre las posibilidades de diagnósticos diferenciales se pueden considerar el SIA, el himen imperforado y el septum transversal de la vagina. La agnesia Mülleriana pudiera confundirse con el Síndrome de Insensibilidad Androgénica (SIA), en el cual podría haber también un conducto vaginal corto y ausencia de útero. El SIA es más probable en pacientes con vello púbico y axilar ralo. Se llega al diagnóstico definitivo mediante la determinación del cariotipo 46,XY ^(14, 15,19).

La clasificación clínica en tipos A y B, fue hecha por primera vez por Schmid-Tannwald y Hauser, en base a hallazgos laparoscópicos ^(20, 21) y denominaron "atípicas" a aquellas formas en las que había asimetría en los remanentes uterinos o tubáricos, anomalías ováricas y renales. Posteriormente, Strubbe et al ⁽²⁾, analizaron retrospectivamente una población de 91 pacientes con MRKH y detectaron que más de la mitad correspondían a la "forma atípica", por lo que proponen designar a las formas típicas y atípicas como "tipo A" y "tipo B", respectivamente. En nuestra serie tres pacientes presentaron la forma clínica tipo A y dos pacientes la tipo B, encontrándose en una paciente (Nº 5) agnesia renal izquierda y en otra paciente (Nº 2) se observaron anomalías esqueléticas (luxación de cadera).

En el síndrome MRKH la incidencia de malformaciones mayores de las vías urinarias es 15%. Si incluimos las malformaciones menores, como la ectopia renal, la incidencia aumenta a un 40%. En cuanto a las anomalías esqueléticas la incidencia es de 5 a 10%; generalmente se trata de alteraciones de la columna vertebral: vértebras cuneiformes, fusiones, cuerpos vertebrales rudimentarios y vértebras supernumerarias, aunque las extremidades y costillas también pueden estar comprometidas. Raras veces se asocia a anomalías de los huesos del oído medio y a malformaciones cardíacas ^(21,22). En la Tabla 2 se resumen las malformaciones más frecuentemente asociadas al síndrome de MRKH. ^(3,4,5)

Clásicamente, las pacientes con síndrome MRKH tienen cariotipo 46, XX y función ovárica normal ^(5,6). En una de nuestras pacientes (Nº 2) el aspecto del útero

en la ecografía abdominal total fue hipoplásico. Nuestras pacientes adolescentes tenían desarrollo normal de caracteres sexuales secundarios.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, diversos procedimientos posibilitan lograr una vagina adecuada para que las pacientes con síndrome MRKH puedan mantener una vida sexual normal, incluso hay reportes actuales exitosos de anastomosis istmos neovaginal^(23, 24, 25).

El impacto psicológico del diagnóstico de ausencia de útero y vagina es inmenso para la adolescente y sus padres. La imposibilidad de llevar a cabo un embarazo por la ausencia de útero es el aspecto más difícil de aceptar. Estas pacientes y su familia deben ser controladas, asesoradas y acompañadas por personal con experiencia en esta patología⁽²⁶⁾.

Es aconsejable una consulta psicoterapéutica antes de proceder a la plastia de vagina. Por todo esto, es ideal el diagnóstico temprano del problema y en este sentido, es fundamental el rol del pediatra para pesquisarlo a través de una muy buena historia clínica y un muy buen examen físico, mediante su conocimiento del síndrome y su comprensión de la cronología y la progresión del desarrollo puberal normal^(5,6). El manejo multidisciplinario es nuestra principal recomendación una vez diagnosticada esta patología por todas las implicaciones clínicas y psicológicas asociadas.

Observaciones para el Editor

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

- Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update* 2003;9:493-504.
- Strubbe EH, Willensen WNP, Lemmens JAM, Thijn CJP, Roland R. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: Distinction between two forms based on excretory urographic, sonographic, and laparoscopic findings. *Am J Radiol* 1993; 160:331-334.
- Sepúlveda-Agudelo J, Alarcón -Nivia MA, Jaimés-Carvajal H. Amenorrea primaria. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2009;60(1):57-67.
- Esfandiari N, Claessens EA, O'Brien A, Gotlieb L, Casper RF. Gestational carrier is an optimal method for pregnancy in patients with vaginal agenesis (Rokitansky syndrome). *Int J Fertil Womens Med* 2004; 49:79-82.
- Ben-Rafael Z, Bar-Hava I, Levy T, Orvieto R. Simplifying ovulation induction for surrogacy in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Hum Reprod* 1998;13:1470-1471.
- American Fertility Society: classification of müllerian anomalies. *Fertil Steril* 1988; 49:952.
- Behera M, Couchman G, Walmer D, Price T. Müllerian agenesis and thrombocytopenia absent radius syndrome: A case report and Review of Syndromes Associated with Müllerian Agenesis. *Obstetr Gynecol Survey* 2005; 60: 453-461.
- Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, et al. A Wnt4 mutation associated with Müllerian-duct regression and virilization in a 46, XX woman. *N Engl J Med* 2004; 351:792-798.
- Wang M, Li Y, Ma W, et al. Analysis of WNT9B mutations in Chinese women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Reproductive Bio-Medicine Online* 2014; 28 (1): 80-85.
- Pizzo A, Laganà AS, Sturlese E, Retto G, Retto A, De Dominici R, Puzzolo D. Mayer-rokitansky-kuster-hauser syndrome: embryology, genetics and clinical and surgical treatment. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;628717: 1-10.
- Laufer MR. Congenital absence of the vagina: in search of the perfect solution. When, and by what technique, should a vagina be created? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:441-444.
- Heller DS. Lower genital tract disease in children and adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18: 75-83.
- Gell JS. Müllerian anomalies. *Semin Reprod Med* 2003;21:375-388.
- Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update* 2003;9:493-504.
- Pena A, Devries PA. Posterior sagittal approach for the correction of anorectal malformations. *Adv Surg* 1986;19:69-100.
- Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Ciappina N, Fontana E, Borruto F. Laparoscopic findings and pelvic anatomy in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1111-1115.
- American College of Obstetricians and Gynecolo-

- gists: Guidelines for women's health care. 2nd ed. Washington, DC: ACOG, 2002
18. Breech L, Holland-Hall C, Hewitt G. The "well girl" exam. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18:289-291.
 19. Heller DS. Lower genital tract disease in children and adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005;18:75-83.
 20. Edmonds DK. Multiple fibroids in a postmenopausal woman with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16:65-66.
 21. Schmid-Tannwald I, Hauser G. Deutung der "atypischen Formen" des Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndroms. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1977; 37:386-392.
 22. Gell JS. Mullerian anomalies. *Semin Reprod Med* 2003;21:375-388.
 23. Oppelt P, et al. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Human Reproduction* 2006; 21(3):792-797.
 24. Frank RT. The formation of an artificial vagina without operation. *Am J Obstet Gynecol* 1938; 35:1053.
 25. Grimbizis G, Mikos T, Papanikolaou A, Theodoridis T, Tarlatzis B. Successful Isthmo-neovagina Anastomosis After Davydov's Colpopoiesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome Patients With a Functional Rudimentary Uterine Horn. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2015; 22: 142-150.
 26. Gueniche K, Yi MK, Nataf N. And god created woman? The link between female sexuality and the mother-daughter relationship in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome in adolescents. *Bull Menninger Clin.* 2014;78(1):57-69.

Secuelas endocrinas en niños con tumores del sistema nervioso central: un estudio retrospectivo

Endocrine sequelae in children with central nervous system tumors: a retrospective study

Beatriz Martín Tejedor, Silvia Luque Pérez, Isabel Leiva Gea, Olga Escobosa Sánchez, María José Martínez-Aedo Ollero, Juan Pedro López Siguero

Unidad Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Regional Universitario. Málaga

Resumen

Introducción: Las neoplasias del sistema nervioso central son las segundas más frecuentes en niños, tras las leucemias. Su supervivencia ha aumentado en los últimos 25 años conllevando un aumento de las secuelas tardías, como las endocrinológicas, que representan hasta el 65% según diferentes series.

Objetivo: Analizar la casuística en nuestro centro de tumores cerebrales y patología endocrina en estos pacientes.

Materiales y métodos: Estudio transversal observacional retrospectivo con pacientes menores de 14 años diagnosticados de tumor cerebral entre enero de 2008 y diciembre de 2012, con análisis de características tumorales, tratamientos y afectación endocrina. Procedencia: registro de la sección de Oncología Pediátrica.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes, con edad al diagnóstico de $6,7 \pm 3,7$ años y seguimiento de $2,9 \pm 1,7$ años. Los tumores más frecuentes fueron gliomas (55%) y embrionarios (17,6%), localizados preferentemente en fosa posterior (50%) y diencefalo (40%). Los tratamientos más frecuentes fueron: cirugía exclusiva (37,4%) y asociada a quimioterapia y radioterapia (18,7%). La derivación a Endocrinología se

realizó en 26 pacientes (28,6%), con endocrinopatía en 16: déficit de GH (n=8), ACTH (n=8), diabetes insípida (n=7), hipotiroidismo central (n=6) y primario (n=6), pubertad precoz (n=4) y retrasada (n=4). La localización diencefálica se relacionó con afectación endocrina con una Odds Ratio 3,1 (1,03–9,61). El 60% de los embrionarios tuvieron endocrinopatía.

Conclusiones: De los 26 pacientes derivados a Endocrinología, 16 tuvieron alteraciones. La más frecuente fue la deficiencia de GH y el hipocortisolismo central. Los tumores con riesgo más elevado fueron los selares o supraselares y los embrionarios, especialmente con tratamiento radioterápico.

Palabras clave: sistema nervioso central, tumor, endocrinología, radioterapia

Abstract

Introduction: The Central Nervous System tumors are the second most common in children. Its survival has increased in the last 25 years leading to a higher frequency of late sequelae, such as the endocrine, reaching up to 65% according to different series.

Objective: To review the case studies in our center of brain tumors and the endocrine pathology in these patients. **Methods:** Retrospective observational cross-sectional study in patients under 14 years old diagnosed with brain tumor between January 2008 and December 2012, analyzing tumor characteristics, treatments, and endocrine disease. **Source:** registry of the Pediatric Oncology section.

Results: 91 patients were included, aged 6.7 ± 3.7 years at diagnosis and with a 2.9 ± 1.7 year follow up.

Correspondencia:

Beatriz Martín Tejedor
Unidad Gestión Clínica de Pediatría
Hospital Regional Universitario Martínez Maldonado
29007, Málaga
E-mail: bea_m_t@hotmail.com
E-mail: beamtej@gmail.com

The most frequently diagnosed tumors were gliomas (55%) and embryonal tumors (17.6%), mainly located in posterior fossae (50%) and diencephalon (40%). Most frequent treatments were surgery alone (37.4%), and associated with chemotherapy and radiotherapy (18.7%). Of the 26 patients referred to Endocrinology (28.6%), 16 had some endocrinological disturbance: deficiency of GH (n=8), ACTH (n=8), diabetes insipidus (n=7), central (n=6) and primary (n=6) hypothyroidism, and precocious (n=4) and delayed (n=4) puberty. The diencephalic location was related to endocrine disease with an odds ratio (OR) 3.1 (1.03 - 9.61). The 60% of the embryonal tumors developed endocrinological disturbances. Conclusions: 16 of the 26 patients referred to Endocrinology had endocrine disturbances. The most frequent were the GH deficiency and the central hypocortisolism. The tumors with highest risk were the sellar or suprasellar and the embryonal tumors, specially those treated with radiotherapy.

Key Words: *central Nervous System, neoplasms, endocrine diseases, radiotherapy*

Introducción

Según datos del Registro Español de Tumores en la Infancia de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (RNTI-SEHOP) del período comprendido entre 1980 y 2012, la incidencia anual de cáncer infantil en España es de 150 casos por millón de niños menores de 15 años. De entre ellos, los tumores cerebrales son los segundos en frecuencia, con una incidencia en nuestro medio de 2-5 por cada 100.000 niños menores de 15 años ^(1,2).

Todos los tumores en la infancia han tenido un aumento de supervivencia tanto a los 3 como a los 5 años desde la década de los 80 hasta la cohorte de 2006. Concretamente los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) han mejorado la supervivencia a los 5 años desde un 55% en los años 1980-84 hasta un 70% en 2005-2006 (RETI-SEHOP 1980-2012). Con este aumento, se ha observado un incremento de las secuelas, tanto precoces como tardías. Estos niños son más susceptibles al desarrollo de un segundo tumor y presentan mayor morbilidad por el tratamiento recibido, implicándose sistemas como el cardiovascular, neurocognitivo y endocrino entre otros ⁽³⁾. Los problemas endocrinos se encuentran entre los más frecuentes, afectando al 20-65% de los supervivientes (1, 4), con repercusión en crecimiento, pubertad, fertilidad, tiroides, hueso y composición corporal ⁽⁵⁾.

Diversos estudios han analizado estas secuelas y su relación con los distintos factores implicados, siendo difícil establecer el efecto de cada uno de ellos. Esto se debe a la delicada localización de estos tumores, así como a los tratamientos agresivos que reciben y que, en la mayoría de los casos, son combinados.

Entre estos estudios, cabe destacar el Childhood Cancer Survivor Study ⁽⁴⁾, el cual analiza una cohorte retrospectiva de alrededor de 14.000 supervivientes, que fueron diagnosticados entre 1970 y 1986. Estos pacientes tuvieron un riesgo relativo (RR) aumentado de padecer hipotiroidismo, déficit de hormona de crecimiento (GH), pubertad retrasada y de osteoporosis, siendo estos déficits tiempo-dependientes, incrementándose tanto la incidencia como la severidad de la deficiencia hormonal conforme aumenta el tiempo de seguimiento. El déficit de hormona de crecimiento fue el que presentó mayor asociación. El RR de estas secuelas fue mayor en aquellos pacientes en los que se administró tratamiento combinado con cirugía, quimio y radioterapia (RT), siendo menor en los tratados con cirugía y radioterapia y aún menor en los tratados exclusivamente con cirugía. Esto apoya la idea de que la radioterapia es fundamental en la afectación endocrina, pero que la quimioterapia (QT) podría tener un efecto potenciador.

El objetivo de nuestra investigación fue estudiar la incidencia de patología endocrina en niños con tumores del SNC en nuestro medio y su relación con las distintas características tumorales y tratamientos recibidos.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio transversal observacional retrospectivo para analizar la incidencia de afectación endocrina en los pacientes con tumores del SNC. Se obtuvieron los pacientes del registro de la sección de Oncología Pediátrica de nuestro hospital, recogiendo todos aquellos con edades entre 0 y 14 años, que fueron diagnosticados de tumor del SNC desde Enero de 2008 a Diciembre de 2012 en la provincia de Málaga y el campo de Gibraltar, con tratamiento y seguimiento posterior en nuestro centro.

Se describen las características epidemiológicas de los pacientes (sexo, edad), las características tumorales (localización, histología) y los tratamientos recibidos (cirugía, QT, RT, dosis y localización de la RT recibida). También se recogió si fueron evaluados en la consulta de Endocrinología Pediátrica, siendo la variable principal si se halló alteración endocrina según los criterios habituales en este servicio. Por último se recogieron datos sobre el desenlace (fallecimiento o traslado a otros centros).

Análisis estadístico

Expresamos las variables cualitativas como número y porcentaje, y las variables cuantitativas como medidas de tendencia central (media aritmética) y medidas de dispersión (standard deviation score (SDS)). El nivel de significación estadística previamente establecido fue del 95% ($p < 0,05$). Para evaluar el efecto de los posi-

bles factores de riesgo se utilizó la Odds Ratio como medida de asociación.

Consideraciones éticas

Debido al carácter observacional retrospectivo de nuestro estudio y a que se recogieron los datos de un registro anónimo, no hemos creído necesaria la aceptación por parte de un comité ético y tampoco se solicitó el consentimiento informado a los pacientes.

Resultados

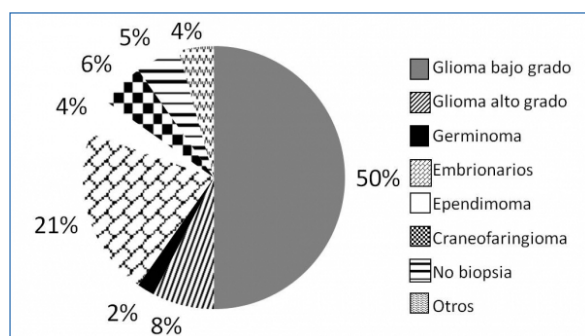
Datos epidemiológicos

Se recogieron un total de 91 pacientes (49% varones). La edad al diagnóstico fue de 6,7 años (SDS 3,78) y el tiempo de seguimiento en el momento del estudio fue de 2,97 años (SDS 1,75). Hubo 22 pérdidas (17 éxitos y 5 traslados).

Características tumorales

La localización en fosa posterior fue la más frecuente (50,5%), seguida de la diencefálica (39,6%) y por último, la hemisférica (9,9%). Los datos histológicos se muestran en la Figura 1.

Figura 1. Porcentaje de cada grupo histológico-f1.



En cuanto al tratamiento administrado, 44 pacientes recibieron un único tratamiento: 33 cirugía, 8 QT y 3 RT. Sin embargo, 38 precisaron tratamientos combinados: 8 cirugía y QT, 5 cirugía y RT, 7 QT y RT, y 18 cirugía con QT y RT. En 9 casos se mantuvo actitud expectante.

La RT se administró de forma localizada en 11 pacientes, mientras que 10 requirieron RT craneal y en neuroeje, administrándose en éstos de forma hiperfraccionada. En 5 pacientes, se utilizó la tomoterapia. Las dosis fueron las habituales para estos tumores (30 Gy para germinomas y entre 50 y 60 Gy para los demás tipos tumorales).

Alteración endocrina

De los 91 pacientes, 26 pacientes fueron derivados a la consulta de Endocrinología para su seguimiento. En 16 de ellos, se encontró alguna alteración endocrina. Cabe destacar que en 5 de estos pacientes, la clínica endocrinológica precedió a la tumoral. El motivo de consulta de estos 5 pacientes fue: talla baja (n=2), diabetes insípida (n=1), pubertad precoz (n=1) y obesidad de comienzo brusco (n=1).

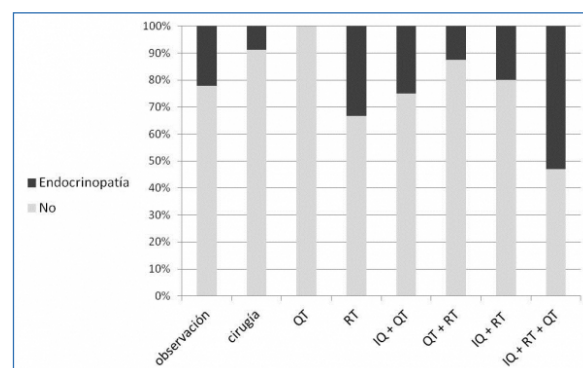
En cuanto al número de ejes afectados, 15/26 presentaba más de un eje afectado. Globalmente, se encontraron 8 déficits de GH, 8 déficits de ACTH, 7 diabetes insípidas, 6 hipotiroidismos centrales, 4 pubertades retrasadas y 4 pubertades precoces, así como 6 hipotiroidismos primarios. Al no haber alcanzado la edad de la pubertad en muchos pacientes, no se pudo valorar la afectación gonadal.

Alteración endocrina en relación a las características tumorales

Se encontró alteración endocrina en 11/36 tumores de localización diencefálica, así como en 8/46 de fosa posterior. Sin embargo, en ninguno de los 10 tumores de localización hemisférica se diagnosticó alteración endocrina. La localización diencefálica se relacionó con afectación endocrina con una Odds Ratio (OR) de 3,1 (1,03–9,61 con 95% confianza), con $p < 0,05$.

En cuanto a la histología, los dos germinomas se acompañaron de panhipopituitarismo. Los craneofaringiomas presentaron principalmente déficit de GH y los embrionarios, hipotiroidismo primario (Figura 2). En 11 de los 19 tumores embrionarios, se halló algún tipo de alteración endocrina.

Figura 2. Alteración endocrina en cada grupo histológico-f2.

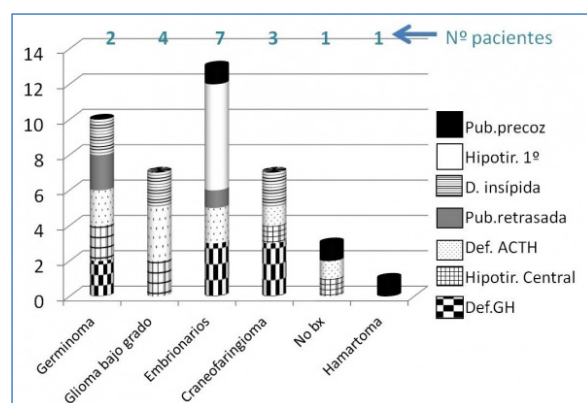


Alteración endocrina en relación a los tratamientos

En la Figura 3 aparece representado el porcentaje de afectación endocrina en cada grupo de tratamiento.

Analizando la asociación entre cada tratamiento y la aparición de alteraciones endocrinas la RT obtuvo una OR de 2,9 (0,97–8,76 con 95% confianza), con $p = 0.06$; la QT una OR de 2,5 (0,82–7,60 con 95% confianza) con $p > 0.05$, y la cirugía una OR de 1,9 (0,49–7,37 con 95% confianza), con $p > 0.05$.

Figura 3. Porcentaje de afectación endocrina por grupo de tratamiento-f3.



Discusión

En nuestra muestra de 91 pacientes, fueron más frecuentes la localización en fosa posterior y diencefalo y la histología embrionaria y gliomas. El tratamiento más habitual fue la cirugía exclusiva o combinada con RT y QT. Sólo 26 pacientes fueron evaluados en la consulta de Endocrinología, hallándose alteración en 16, siendo las más frecuentes el déficit de GH y el hipocorticismismo central. Se halló una relación estadísticamente significativa con la localización diencefálica (intervalo de confianza no incluye el uno). No se obtuvo significación estadística para ninguno de los tratamientos, si bien la RT obtuvo una significación límite, ya que el límite inferior del intervalo de confianza para la OR es muy cercano al uno (valor nulo).

En nuestro estudio encontramos un 17,6% de alteración endocrina, incidencia menor a la descrita en otras series ^(1, 4), si bien hay que tener en cuenta el pequeño tamaño muestral y el corto tiempo de seguimiento y también que se desconoce la afectación gonadal. En la mayoría se produjo un déficit múltiple, por lo que en estos pacientes habrá que investigar todos los ejes.

En algunos pacientes, el propio tumor conlleva alteraciones endocrinas, como sucedió en 5 de nuestros pacientes. Así Wilne ⁽⁶⁾, encontró que en los niños con tumores diencefálicos, el primer hallazgo era diabetes insípida en un 12%, talla baja en un 7% y, en el caso de los pacientes con neurofibromatosis, pubertad precoz en un 8%. Esta afectación endocrina a causa del propio tumor puede deberse a compresión de estructuras vecinas o a que el tumor secreta hormonas. Sin em-

bargo, los adenomas hipofisarios son infrecuentes (menos del 4% de los tumores cerebrales), siendo los prolactinomas un 41-72%, seguido de los productores de ACTH (24%) ⁽⁷⁾. Pero otros tumores pueden secretar sustancias similares a hormonas, como los germinales (3,4%) con la HCG o los hamartomas hipotalámicos (1,2/100.000 habitantes) con la LHRH, provocando pubertad precoz ^(8, 9).

Sin embargo, estos efectos secundarios suelen aparecer años tras el final del tratamiento, pudiendo ser progresivos e irreversibles ⁽³⁾. Esto se debe a que el riesgo está relacionado con el tratamiento recibido. Frecuentemente son tratamientos combinados y muy agresivos, determinados por la histología del tumor y su localización. Esto hace difícil separar el efecto de cada tratamiento e incluso del tipo de tumor.

Debido a la localización de estas lesiones, el *tratamiento quirúrgico* suele ser muy lesivo y provoca secuelas con frecuencia, estando condicionado por la localización, el abordaje y el grado de resección. Se han visto muy relacionadas las alteraciones de la vasopresina con este tipo de tratamiento (15,4%), pudiendo darse con distintos patrones ⁽¹⁰⁾. También se han observado síndromes hipotalámicos y, menos frecuentemente, alteraciones de ejes hipotálamo-hipofisarios como GH y ACTH. En nuestra serie se observa una frecuencia superior de hipocorticismos en comparación con la descrita en otras series, probablemente relacionada con el diseño transversal del estudio y la concomitancia con tratamientos corticoideos empleados en el periodo periquirúrgico.

El efecto de la radiación sobre el sistema endocrino ha sido ampliamente estudiado. Anteriormente, la irradiación corporal total se utilizaba como método habitual de acondicionamiento para el trasplante de médula ósea en pediatría, teniendo menos indicaciones en el momento actual. Sin embargo, el tratamiento con radioterapia sigue provocando secuelas, determinadas por la zona irradiada y la dosis total recibida. En nuestra serie, los pacientes que recibieron radioterapia tuvieron casi 3 veces más posibilidades de tener endocrinopatía, aunque con una significación límite por el pequeño tamaño muestral.

En el caso de la radioterapia craneal ⁽¹¹⁾, algunos ejes hipotálamo-hipofisarios son más radiosensibles que otros: el déficit de GH y la pubertad precoz son los que aparecen ante dosis bajas (<30Gy), apareciendo con dosis mayores déficit de gonadotrofinas, alteración del eje tiroideo y del corticotropo. En casos de irradiación de tumores hipofisarios o dosis mayores de 60Gy, se produce deficiencia hormonal múltiple e hiperprolactinemia.

En algunos tumores cerebrales, particularmente los embrionarios, se irradia también la médula espinal para evitar la diseminación leptomeningea. Esto au-

menta las posibles secuelas por afectación de órganos endocrinos ⁽¹²⁾: hipogonadismo primario, menopausia prematura, hipotiroidismo primario. También hay que tener presente el riesgo de nódulos y cáncer tiroideos, que pueden aparecer hasta 50 años después del tratamiento y cuyo riesgo es mayor cuando la radioterapia se recibe a menor edad. En estos pacientes que han recibido irradiación espinal es frecuente la aparición de talla baja desproporcionada, por afectación de los cartílagos vertebrales, con menor crecimiento del tronco que las extremidades.

En cuanto a la *quimioterapia*, la bibliografía parece estar de acuerdo en que potencia los efectos lesivos de la radioterapia sobre el sistema endocrino. Además hay algunos fármacos que tienen un efecto por sí mismos ⁽¹³⁾. Así los alquilantes, platinos y adriamicina tienen riesgo de afectación gonadal; los metales pesados pueden producir dislipemia y el metotrexato provoca disminución de la densidad mineral ósea.

Otro efecto adverso que aparece con frecuencia en estos pacientes supervivientes de tumores del SNC es la obesidad, que en ocasiones es de muy difícil control ⁽¹⁴⁾. Un estudio retrospectivo de 148 supervivientes de tumores cerebrales estableció que los principales factores para el desarrollo de obesidad eran una menor edad al diagnóstico, RT hipotalámica con dosis >50 Gy, asociación a otras endocrinopatías, localización diencefálica del tumor, histología (craneofaringioma, astrocitoma pilocítico y meduloblastoma) y extensión de la cirugía ⁽¹⁵⁾. Debido al sentido retrospectivo de nuestro estudio, no hemos podido recuperar los datos sobre las alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado, ni tampoco los datos antropométricos de nuestros pacientes.

Este estudio presenta algunas limitaciones, como el carácter retrospectivo, que puede conllevar la pérdida de datos, y el reducido tamaño muestral, que puede ser motivo de la falta de significación estadística de algunas asociaciones. Podría existir un infradiagnóstico en las alteraciones endocrinológicas, debido a que sólo han sido estudiados aquellos pacientes derivados a la consulta de Endocrinología Pediátrica. Además, el corto período de seguimiento y el carácter transversal del análisis podría influir en la baja incidencia de dichas alteraciones en nuestra serie. Por último, debido al hecho de que muchos pacientes no hubieran alcanzado la edad de la pubertad, no fue posible valorar la afectación gonadal.

Conclusiones

Esta revisión nos muestra la necesidad del diagnóstico y tratamiento de las alteraciones endocrinas asociadas a los tumores del SNC y/o sus tratamientos para reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida a largo plazo de nuestros pacientes. Para ello, sería útil el

compromiso de un trabajo conjunto de las unidades de Oncología y de Endocrinología Pediátrica que aseguren una continuidad en el seguimiento de estos pacientes para el despistaje precoz y el adecuado tratamiento de estas endocrinopatías. Para el endocrinólogo sería útil disponer de un resumen que recoja los tratamientos empleados, con datos concretos sobre quimioterápicos, dosis de radiación, fraccionamiento, etc., para poder estimar el riesgo de estas asociaciones. El seguimiento debería ser continuado en edad adulta a través de programas de transición reglados que aseguren un seguimiento sistemático a lo largo del tiempo.

Merecen un especial interés los tumores de localización selar o supraselar, ya que presentan un riesgo más elevado, especialmente si han recibido tratamiento radioterápico. Para poder analizar con precisión los grupos de mayor riesgo, sería necesaria la creación de registros con más datos sobre características oncológicas, una mayor tasa de valoración endocrina y una evaluación tras un mayor tiempo de seguimiento.

Conforme a nuestros hallazgos y la bibliografía consultada ^(16, 17), podemos recomendar que se realice este seguimiento:

- RT craneal: eje hipotálamo-hipofisario, densidad ósea y síndrome metabólico.
- RT espinal: crecimiento, función gonadal y tiroidea así como la posible aparición de nódulos tiroideos
- Cirugía: eje hipotálamo-hipofisario, alteraciones de la vasopresina y síndrome metabólico
- QT: alteraciones de la función gonadal y tiroidea, densidad ósea y perfil lipídico
- QT a altas dosis como acondicionamiento para el trasplante de médula ósea: función gonadal, tiroidea, adrenal, densidad ósea, crecimiento y metabolismo hidrocarbonado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Shalitin S, Gal M, Goshen Y, Cohen I, Yaniv I, Philip M. Endocrine outcome in long-term survivors of childhood brain tumors. *Horm Res Paediatr*. 2011; 76 (2): 113-22.

2. Martínez González MJ, García Ribes A, Garaizar Axpe C. Tumores cerebrales infantiles: diagnóstico y semiología neurológica. En: Narbona García J, Casas Fernández C (eds.). *Protocolos de la AEP*. 2ª ed. Madrid: Ediciones AEP; 2008: 203-9.
3. M. Chueca, S. Berrade, M. Oyarzábal. Secuelas endocrinológicas del niño con cáncer: Seguimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5 (Supl 1): 69-77. Doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Apr.227>.
4. Gurney, J. G., Kadan-Lottick, N. S., Packer, R. J., Neglia, J. P., Sklar, C. A., Punyko, J. A. et al. Childhood Cancer Survivor Study: Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. *Cancer* 2003; 97 (3): 663-673.
5. Diller L, Chow EJ., Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI et al. Chronic disease in the childhood cancer survivor study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2339-2355.
6. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R and Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 685-695.
7. Gracia Bouthelier R., Barreda Bonis A.C. Patología del tallo. Tumores adenohipofisarios. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2010; 1 Suppl (1): 56-66. Doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2010.Nov.13>.
8. Castaño De La Mota C., Martín Del Valle F., Pérez Villena A., Calleja Gero ML, Losada del Pozo R, Ruiz-Falcó Rojas ML et al. Hamartoma hipotalámico en la edad pediátrica, características clínicas. Evolución y revisión de la literatura. *Neurología* 2012; 27 (5): 268-276.
9. Jung H., Ojeda S.R. Pathogenesis of Precocious Puberty in Hypothalamic Hamartoma. *Horm Res* 2002; 57 (Supl 2): 31-34.
10. Redmond A, Chiang, V. Postoperative Management in the Neurosurgical Critical Care Unit. En: Torbey M. *Neurocritical Care*. 1 Ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2010: 294-307.
11. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. *Endocr Dev*. 2009; 15: 1-24.
12. Felicetti F, Manicone R, Corrias A, Manieri C, Biasin E, Bini I. et al. Endocrine late effects after total body irradiation in patients who received hematopoietic cell transplantation during childhood: a retrospective study from a single institution. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137 (9): 1343-1348.
13. Nandagopal R, Laverdiere C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 2008; 69: 65-74.
14. Guemes M, Muñoz MT, Fuente I, Villalba C, Martos GA, Argente J. Secuelas endocrinológicas en niños y adolescentes supervivientes de tumores del Sistema Nervioso Central tras 5 años de seguimiento. *An Pediatr* 2014; 80 (6): 357-364.
15. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, Burghen GA. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 611-616.
16. Protocolo Nacional de Efectos Secundarios Tardíos en el Paciente Oncológico Pediátrico de la SEHOP. 1994.
17. Children's Oncology Group. Long Term Follow-Up Guidelines for survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers. Version 4.0. 2014.

Estudio de estacionalidad en los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 en Aragón. Influencia de factores climatológicos y microbiológicos

Study of the seasonality in patients diagnosed with type 1 diabetes mellitus in Aragon. Influence of climatologic and microbiologic factors

Santiago Conde Barreiro¹, Mercedes Rodríguez Rigual², Gloria Bueno Lozano³, Beatriz González Pelegrín⁴, Manuel Omeñaca Terés⁵, María Pilar Rodrigo Val⁶, Gracia María Lou Francés⁷, Marta Ferrer Lozano⁷

¹Pediatría. Centro de Salud de Barbastro. Barbastro, Huesca

²Unidad de Diabetes. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

³Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

⁴Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca

⁵Microbiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

⁶Dirección General de Salud Pública de Aragón. Zaragoza

⁷Unidad de Diabetes. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Resumen

Introducción: Los registros estandarizados de diabetes mellitus Tipo 1 (DM1) permiten monitorizar la incidencia de la enfermedad en regiones geográficas concretas y estudiar la influencia de factores ambientales en la incidencia de la enfermedad.

Material y métodos: Estudio de la estacionalidad al diagnóstico y al nacimiento de los pacientes incluidos en el Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Menores de 15 años en Aragón entre 1991 y 2010. Estudio de correlación entre el número de casos de DM1 y los datos climatológicos (temperatura media y pluviometría) registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010. Estudio de correlación entre el número de casos de DM1 y el número de aislamientos de enterovirus en diferentes muestras biológicas realizadas en el laboratorio de microbiología de referencia de la comunidad autónoma durante el periodo 1995-2010.

Resultados: Se observó un patrón de estacionalidad al diagnóstico (mayor número de casos diagnosticados en otoño e invierno) y al nacimiento (mayor número de nacimientos de los pacientes afectados de DM1 durante los meses de verano), siendo este patrón de nacimientos diferente al de los nacimientos registrados en la comunidad autónoma ($p=0,035$). No se observaron correlaciones significativas entre el número anual/ mensual de casos y los factores microbiológicos y climatológicos estudiados.

Conclusiones: Existe un patrón de estacionalidad al diagnóstico y al nacimiento de los pacientes diagnosticados de DM1 en Aragón, probablemente originado por la existencia de factores ambientales. No se ha demostrado la influencia de factores climatológicos ni de infecciones por enterovirus en la incidencia de DM1 en Aragón.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, estacionalidad, enterovirus, epidemiología, climatología

Correspondencia:

Santiago Conde Barreiro
Pediatría, Centro de Salud de Barbastro
c/Saint Gaudens sn.
E-mail: santycon@terra.com
E-mail: sconde@salud.aragon.es

Abstract

Introduction: Type 1 diabetes (T1D) registries are useful for monitoring the incidence of the disease in specific geographic regions, and studying the influence of environmental factors in the incidence of the disease.

Material and methods: Study of the seasonality at diagnosis and birth of patients included in the Register of T1D in children in Aragon between 1991 and 2010. Correlation study between T1D incidence and climatological data (mean temperature and rainfall) registered in Aragon during the period 1991-2010. Correlation study between T1D incidence and the number of isolations of enteroviruses in different biological samples in the regional reference microbiology laboratory during the period 1995-2010.

Results: The study found seasonality patterns at diagnosis (greater number of cases diagnosed in autumn and winter) and birth (more births of patients with DM1 during the summer months) and this pattern is different from that of all births registered in the region ($p = 0.035$). No significant correlations were observed between the annual/monthly number of cases and microbiological and climatic factors studied.

Conclusions: There is a seasonal pattern in the diagnosis of T1D and the birth of patients with T1D in Aragon, probably caused by the existence of environmental factors. The influence of weather or enterovirus infections in the incidence of T1D in Aragon has not been demonstrated.

Key Words: *type 1 diabetes mellitus, seasonality, enterovirus, epidemiology, climatology*

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la forma más común de diabetes en la edad pediátrica. Aunque han sido muchos los avances en cuanto al conocimiento de su etiología, lo cierto es que actualmente se desconoce la causa exacta de la DM1. Está demostrada la existencia de un factor necesario de predisposición genética, sobre el que actuarían uno o varios posibles factores ambientales, desencadenándose una respuesta inmune que da lugar a un proceso autoinmune dirigido contra las células beta pancreáticas, llevando a su destrucción y a la consiguiente reducción progresiva de la producción de insulina por parte de las mismas.

Diversos motivos llevan a creer en la influencia de estos factores ambientales. Uno de ellos es la falta de concordancia para la presencia de la enfermedad en gemelos dizigóticos, ya que sólo en un 50%-70% de los casos de gemelos diagnosticados de DM1 se produce la enfermedad en el otro gemelo. Por ello, sería necesaria la actuación de algún factor externo responsable de que uno de los hermanos desarrolle la enfermedad y el otro no.

También la variabilidad de la incidencia de DM1 en diversas regiones geográficas hace suponer la existencia de factores externos⁽¹⁻⁴⁾, ya que en ocasiones encontramos poblaciones genéticamente idénticas con

una diferente incidencia de diabetes. Además, las observaciones a partir de estudios del HLA sugieren que es improbable que las diferencias de incidencia entre diversas regiones de Europa, sean debidas exclusivamente a diferencias genéticas.

Otro hecho que demuestra la existencia de factores ambientales es el aumento de la incidencia de DM1 en diversas poblaciones, que no puede justificarse únicamente en base a factores genéticos, ya que las variaciones genéticas en las poblaciones son muy lentas, requiriendo múltiples generaciones para producirse cambios objetivables.

Los estudios en poblaciones inmigrantes también sugieren los factores ambientales en la patogenia de la DM1⁽⁵⁾. Cuando una población procedente de un área de baja incidencia de DM1 se traslada a un área de alta incidencia, su incidencia de DM1 aumenta y en ocasiones se equipara a la de esa área^(6,7).

Por otra parte, los estudios experimentales en animales han demostrado múltiples ejemplos del potencial diabetogénico de diversos agentes, bien por acción directa, bien desencadenando una respuesta autoinmune sobre las células beta⁽⁸⁾.

Se han implicado factores ambientales de diversa naturaleza (nutricionales, tóxicos, climatológicos, infecciosos, inmunológicos, etc.) que podrían desencadenar la respuesta inmune contra la célula beta en personas predispuestas.

La historia natural de la diabetes, con una fase previa a las manifestaciones clínicas prolongada en el tiempo, hace más difícil su identificación, ya que la existencia de un periodo de tiempo más o menos largo entre la exposición al factor sospechoso y el inicio de los síntomas puede hacer que esta asociación sea difícil de establecer. Probablemente varios de estos factores pueden interactuar, iniciando el proceso autoinmune, contribuyendo a su progresión o acelerando el paso a una fase sintomática. Además, se ha descrito que el papel de algunos de estos factores podría ser incluso prenatal, siendo en estos casos la exposición durante la gestación la que iniciaría el proceso, a través de la alimentación materna, infecciones de la gestante, etc.

Muchos estudios han comunicado un patrón estacional en la incidencia de DM1, principalmente en el hemisferio norte, con un mayor número de casos diagnosticados en otoño e invierno, que se describe en todos los grupos de edad y sexo, más marcado cuanto más alejada del ecuador está la zona estudiada⁽⁹⁻¹³⁾. A su vez, este patrón es más pronunciado en los países de alta incidencia de DM1.

También se han descrito variaciones relativas a la estación de nacimiento en muchas enfermedades auto-

inmunes, entre ellas la DM1⁽¹⁴⁻²²⁾. De este modo, se describe que la distribución mensual y trimestral de los nacimientos de los niños diagnosticados de DM1 es diferente a la de los nacimientos en la población de origen. Estas variaciones podrían estar relacionadas con factores desencadenantes que actuaran durante la vida prenatal o en los primeros meses tras el nacimiento. Los hallazgos en cuanto a la estacionalidad al nacimiento son diferentes según la región y según el grupo étnico estudiado, se describen en poblaciones étnicamente homogéneas, y son menos significativos cuando se estudian poblaciones heterogéneas, por lo que se supone que el componente genético podría interactuar con factores ambientales⁽¹⁵⁾.

Las variaciones geográficas en la incidencia de la DM1, así como la existencia de patrones de estacionalidad en el diagnóstico de la enfermedad y en el nacimiento de los pacientes han hecho sospechar la influencia de factores climatológicos en la incidencia de la misma, como la temperatura, la pluviometría o la exposición a la luz solar. El papel de los factores climatológicos se ha explicado por la influencia de estos sobre otros factores como los niveles de vitamina D, relacionados con la exposición a la luz solar, o la circulación de agentes infecciosos en determinados meses del año⁽²⁻⁴⁾.

Por otra parte, diversos hallazgos epidemiológicos y experimentales apoyan la idea de que los virus pueden ser factores causantes de diabetes. Entre ellos destacan el hallazgo en muchos estudios de un mayor número de casos nuevos de diabetes en los meses fríos del año, la mayor incidencia de diabetes en países fríos o la identificación de antígenos virales en pacientes recientemente diagnosticados de DM1. También se han desarrollado modelos animales de diabetes obtenidos a partir de inoculación viral.

Los enterovirus son probablemente los agentes infecciosos más relacionados con la etiopatogenia de la DM1. Son un género de virus RNA, pertenecientes a la familia de los picornavirus, de distribución mundial. Se diferencian en la actualidad más de 60 serotipos de enterovirus humanos, clasificándose tradicionalmente entre los subgéneros Poliovirus, Coxsackie (A y B), Echovirus y Enterovirus. Además de la poliomieltis, los enterovirus producen con frecuencia infecciones en niños, con una gran variabilidad de cuadros clínicos (síndrome febril sin foco, infecciones respiratorias, gastroenteritis aguda, herpangina, síndrome mano-pie-boca, pleurodinia, exantemas, meningitis aséptica, etc.).

Las primeras evidencias sobre la posible asociación entre infección por enterovirus y la DM1 provienen de los estudios serológicos de Gamble en 1969^(23,24). Posteriormente, diversas investigaciones han demostrado una mayor frecuencia de anticuerpos frente a enterovirus en pacientes con DM1 en relación a con-

troles sanos. Los hallazgos serológicos más consistentes asociaban la presencia de una infección reciente por enterovirus (con detección de IgM positiva), especialmente para los Coxsackie B1-B5, en niños recientemente diagnosticados de DM1⁽²⁵⁻²⁷⁾.

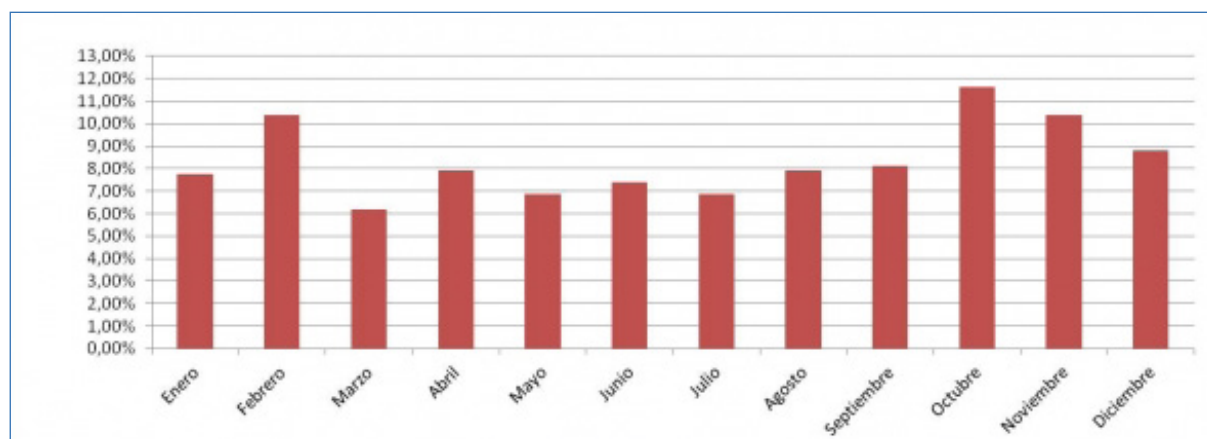
Otros estudios han demostrado la infección por enterovirus a través de técnicas más sensibles como la detección de genoma viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Así, se ha comprobado una mayor presencia de ARN de enterovirus en suero o sangre de individuos recientemente diagnosticados de DM1 frente a individuos sanos, y también en individuos sanos que presentaban autoanticuerpos propios de la DM1 frente a individuos que no los presentaban. En algunos casos se ha aislado ARN o antígenos de enterovirus en islotes pancreáticos de niños fallecidos por formas graves de infección por enterovirus⁽²⁸⁻³¹⁾.

También hay evidencias epidemiológicas que apoyan que los enterovirus puedan asociarse al desarrollo de DM1. Así, los picos anuales de infecciones por enterovirus preceden en diversos estudios a periodos de mayor incidencia de DM1⁽³²⁻³⁴⁾.

El estudio DIME encontró que la infección por enterovirus durante el embarazo se asociaba a una posterior aparición de DM1 antes de los 3 años de edad, y que las infecciones por enterovirus se asocian a mayores niveles de autoanticuerpos propios de la DM1⁽³⁵⁻³⁷⁾. También el estudio prospectivo DIPP encontró una asociación temporal entre infección por enterovirus y aparición de autoanticuerpos propios de la DM1, y el estudio DAISY observó que la infección por enterovirus podría preceder y acelerar la progresión de autoinmunidad pancreática latente a DM1⁽³⁸⁾.

En 2011 se publicó un metaanálisis⁽³⁹⁾ que investigaba la relación entre infección por enterovirus y desarrollo de DM1, incluyendo 26 publicaciones que utilizaban estudios moleculares para detectar presencia de enterovirus en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y prediabetes⁽²⁴⁾. A pesar de observar una gran heterogeneidad en los métodos científicos utilizados en dichos estudios, el metaanálisis encontró asociación significativa entre infección por enterovirus y DM1 (con una odds ratio de 9,8 y un intervalo de confianza al 95% de 5,5-17,4). Las evidencias encontradas no permiten afirmar que los enterovirus causen diabetes, sino que las infecciones por enterovirus están asociadas a la DM1, sin que se haya establecido claramente el mecanismo de esta asociación. Probablemente este mecanismo sea el resultado de la interrelación entre la infección viral, las células beta, el sistema inmune y el genotipo del paciente, pero serán necesarios estudios prospectivos para conocer mejor estos mecanismos y poder desarrollar nuevas estrategias preventivas y terapéuticas basadas en estos hallazgos⁽⁴⁰⁾.

Figura 1. Distribución por meses de los casos de DM1 diagnosticados en el periodo 1991-2010.



Los estudios epidemiológicos en DM1 permiten estudiar los factores etiológicos, al analizar la influencia de los posibles factores desencadenantes en las diferencias geográficas y temporales de la incidencia.

El objetivo del presente estudio es valorar la existencia de estacionalidad en los casos de DM1 en menores de 15 años registrados en Aragón, tanto en el momento del diagnóstico como al nacimiento, y estudiar la influencia de posibles factores desencadenantes en la incidencia de DM1, tanto climatológicos (temperatura y pluviometría) como infecciosos (relación epidemiológica con los periodos de mayor circulación de enterovirus en la comunidad autónoma).

Material y métodos

Se utilizaron los datos de los pacientes incluidos en el Registro de Diabetes Mellitus Tipo 1 en Menores de 15 años en Aragón, diagnosticados entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 2010 (569 casos). Los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010 se obtuvieron a través del Instituto Aragonés de Estadística (IAEST). Se utilizaron los datos de temperatura y pluviometría registrados en Aragón para cada mes del periodo 1991-2010, obtenidos a partir de las mediciones de las estaciones meteorológicas de la Agencia Estatal de Meteorología y suministrados por el Instituto Aragonés de Estadística. Se obtuvieron las temperaturas y pluviometrías medias (mensuales y anuales) de Aragón calculando los promedios de las tres provincias.

Para estudiar la posible influencia de factores infecciosos en la incidencia de DM1 se utilizaron los datos de los aislamientos de enterovirus realizados en el periodo 1996-2010 en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Miguel Servet, centro de referencia en Aragón. Se seleccionaron los aislamientos realizados por técnica de cultivo, desechando los aislamientos realizados por PCR por realizarse ésta en pocos casos y únicamente en los años más recientes del periodo

estudiado. Los datos se analizaron en función de la fecha del aislamiento y la muestra de origen.

Los patrones de distribución mensual y estacional se contrastaron utilizando test no paramétricos de Chi cuadrado. Se definieron las estaciones de forma trimestral, utilizando meses enteros (invierno= enero, febrero y marzo; primavera= abril, mayo y junio; verano= julio, agosto y septiembre; otoño= octubre, noviembre y diciembre). Los Índices de Variación Estacional (IVE) se calcularon por descomposición estacional, utilizando el método de las medias móviles. Se estudiaron las correlaciones mediante el test de correlación Rho de Spearman al tratarse de variables discretas (número de casos, número de aislamientos de enterovirus). Los valores de $p < 0,05$ se han considerado estadísticamente significativos.

Para la realización de los cálculos se utilizaron los programas estadísticos Excel 2007, PASW Statistics (SPSS) 18.0.

Resultados

Estacionalidad al diagnóstico

Se observó una distribución no homogénea de los diagnósticos a lo largo de los meses ($\chi^2=20,476$; 11 gl; $p=0,039$), con un mayor número de casos diagnosticados en los meses de octubre (66 casos, 11,60%), noviembre y febrero (59 casos cada uno, 10,37%), y un menor número de casos en los meses de marzo (35 casos, 6,15%), mayo y julio (39 casos cada uno, 6,85%). La figura 1 muestra la distribución de los diagnósticos por meses.

Del mismo modo se comprobó una distribución estacional no homogénea ($\chi^2=10,578$; 3 gl; $p=0,014$), con un mayor número de casos en otoño (175 casos, 30,76%) y un menor número en primavera (126 casos, 22,14%). La figura 2 muestra la distribución de los diagnósticos por estaciones. La figura 3 muestra el

Figura 2. Distribución por estaciones de los casos de DM1 registrados en el periodo 1991-2010.

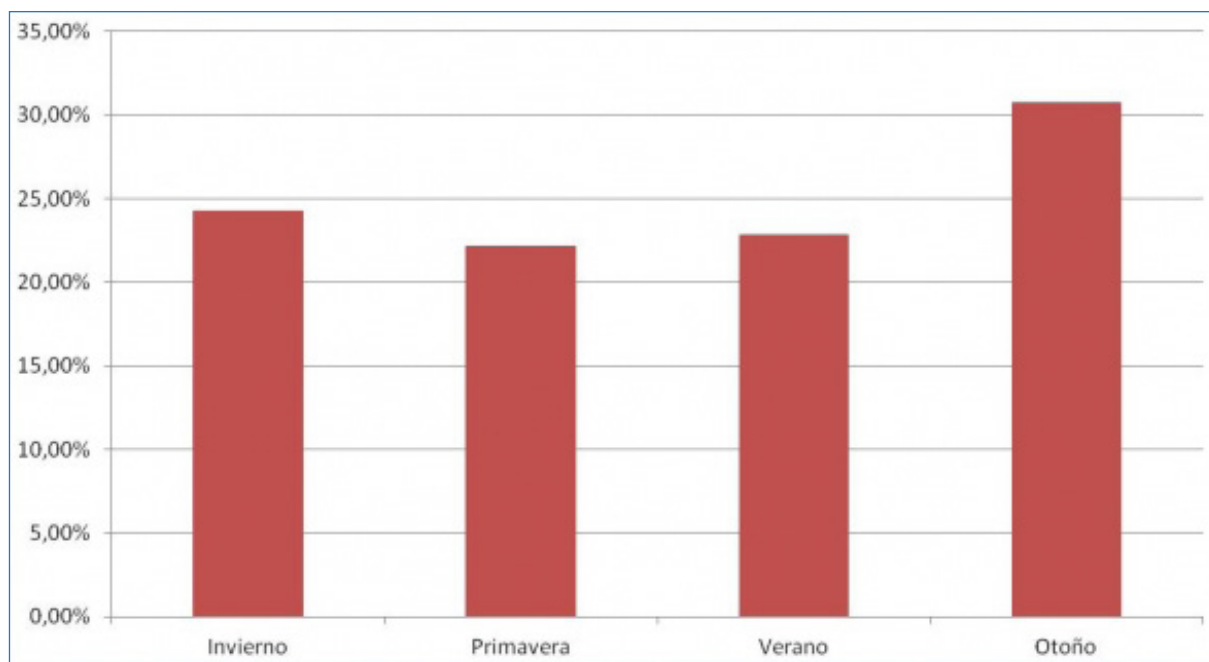
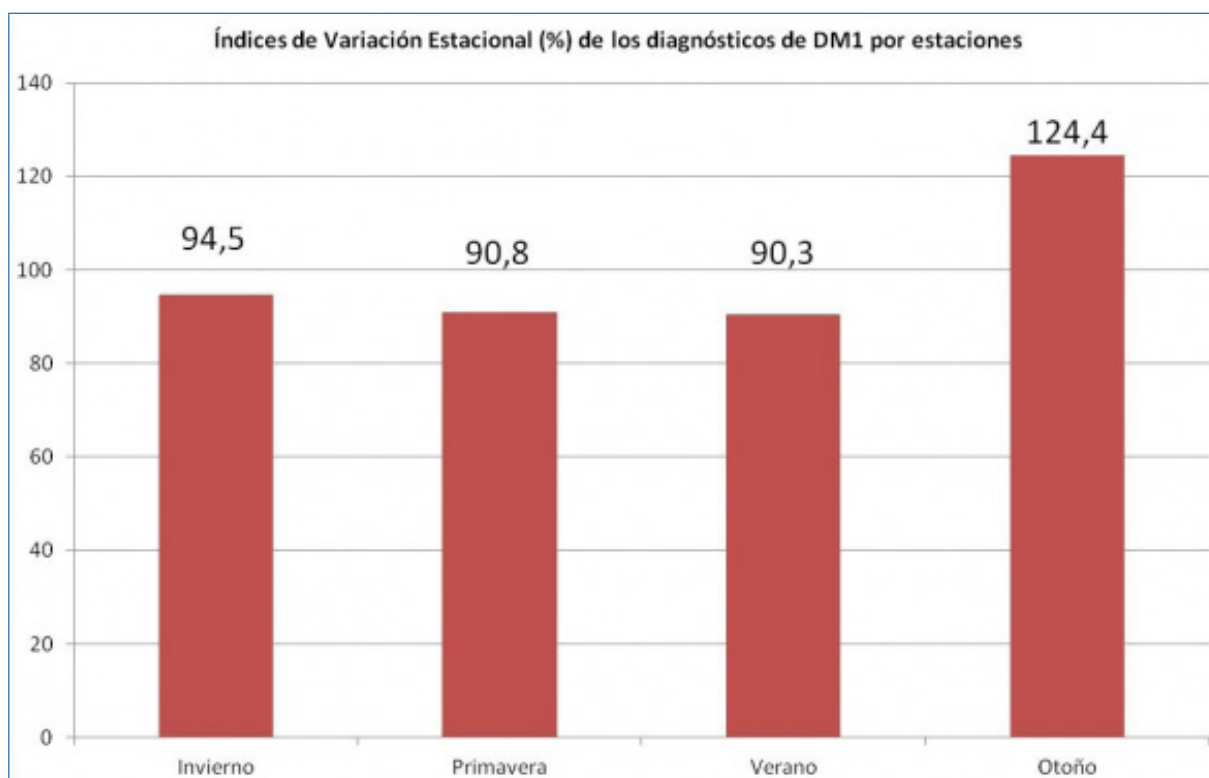


Figura 3. Índice de variación estacional de los diagnósticos de DM1 para cada estación.



índice de variación estacional (IVE) de los diagnósticos de DM1 para cada estación.

Cuando se comprobó la distribución estacional de los diagnósticos según sexos, se observó un patrón significativo para los niños ($\chi^2=11,252$; 3 gl; $p=0,010$), con mayor número de diagnósticos en otoño (107 casos, 32,82%) y menor en verano (68 casos, 20,86%).

En las niñas el patrón de distribución estacional no resultó significativo ($\chi^2=1,889$; 3 gl; $p=0,596$), con un mayor número de casos diagnosticados en otoño (68 casos, 27,98%) y un menor número en primavera (53 casos, 21,81%).

Se comprobó también la distribución estacional al diagnóstico según grupos de edad, encontrando un

patrón estacional significativo para el grupo de 10-14 años ($\chi^2=13,219$; 3 gl; $p=0,004$), con mayor número de diagnósticos en otoño (87 casos, 33,98%) y menor en primavera (51 casos, 19,92%), y no significativo en los de 0-4 años ($\chi^2=0,966$; 3 gl; $p=0,809$) y 5-9 años ($\chi^2=1,423$; 3 gl; $p=0,700$).

Estacionalidad al nacimiento

Se estudió la distribución de los casos según el mes de nacimiento, encontrando una distribución no homogénea ($\chi^2=23,808$; 11 gl; $p=0,014$), con un mayor número de nacimientos en los meses de septiembre (61 casos, 10,72%), julio (57 casos, 10,02%) y agosto (56 casos, 9,84%) y un menor número de nacimientos en los meses de marzo (27 casos, 4,75%) y enero (35 casos, 6,15%).

Se comparó la distribución de los casos según el mes de nacimiento con la distribución de los nacimientos registrados durante el periodo 1991-2010 en Aragón (figura 4), encontrando también una diferencia significativa ($\chi^2=20,891$; 11 gl; $p=0,035$).

Se comprobó también la existencia de diferencias significativas entre la distribución de los casos de DM1 según la estación de nacimiento y la de los nacimientos registrados durante el periodo 1991-2010 en Aragón, ($\chi^2=14,968$; 3 gl; $p=0,002$). Los nacimientos de los pacientes diagnosticados de DM1 fueron más frecuentes en los meses de verano y menos frecuentes en los meses de invierno (figura 5).

Se calculó para cada trimestre el índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 que tuvieron lugar entre Enero de 1991 y Diciembre de 2010, así como de los nacimientos registrados en Aragón durante el mismo periodo (figura 6).

Se comparó la distribución estacional de los nacimientos de los niños diagnosticados de DM1 con la distribución estacional de los nacimientos de niños

registrados en Aragón en el periodo 1991-2010, encontrando una diferencia significativa ($\chi^2=13,736$; 3 gl; $p=0,003$), con un mayor número de nacimiento de los niños diabéticos en verano y un menor número de nacimientos en invierno. Se realizó la misma comparación para las niñas, encontrando un mayor número de nacimientos de las niñas diabéticas en primavera y un menor número en invierno, resultando esta diferencia casi significativa ($\chi^2=6,840$; 3 gl; $p=0,077$).

Se comparó la distribución estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en cada grupo de edad al diagnóstico con la distribución estacional de los nacimientos registrados en Aragón en el periodo 1991-2010, no encontrando diferencias significativas para el grupo de 0-4 años ($\chi^2=1,408$; 3 gl; $p=0,704$), pero sí para el de 5-9 años ($\chi^2=9,964$; 3 gl; $p=0,019$), y el de 0-14 años ($\chi^2=8,495$; 3 gl; $p=0,037$).

Comparación entre estacionalidad al diagnóstico y estacionalidad al nacimiento

Se observó que el patrón de estacionalidad al diagnóstico es diferente del patrón de estacionalidad al nacimiento de los pacientes diagnosticados de DM1 (figura 7), siendo esta diferencia muy significativa ($\chi^2=30,195$; 3 gl, $p<0,001$).

También se observaron diferencias entre los índices de variación estacional de los diagnósticos y de los nacimientos de los pacientes diagnosticados de DM1 (figura 8), encontrando un patrón "en espejo" (valores mayores para los diagnósticos en otoño e invierno y valores mayores para los nacimientos en verano y primavera).

Influencia de factores climatológicos en la incidencia de DM1

Se realizó un análisis de correlación entre la temperatura media de cada mes durante el periodo de estudio

Figura 4. Distribución según el mes de nacimiento de los casos diagnosticados de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

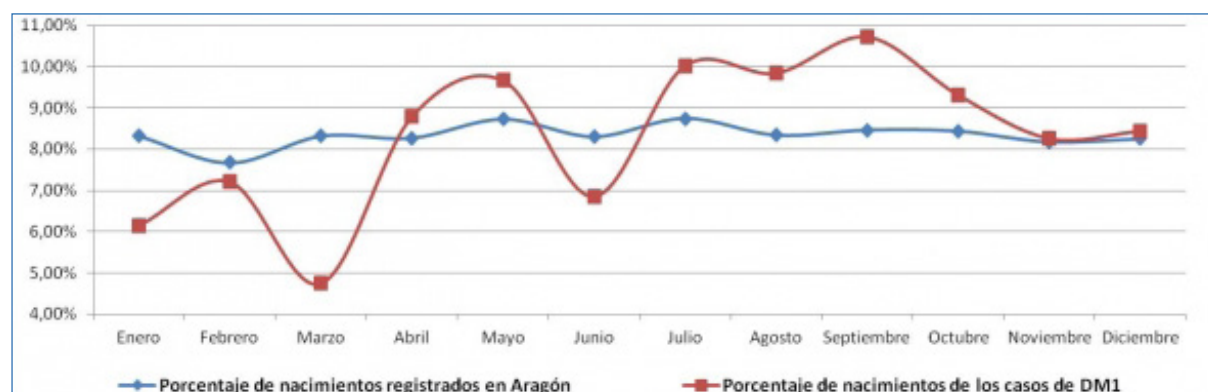


Figura 5. Distribución según la estación de nacimiento de los casos diagnosticados de DM1 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el periodo 1991-2010.

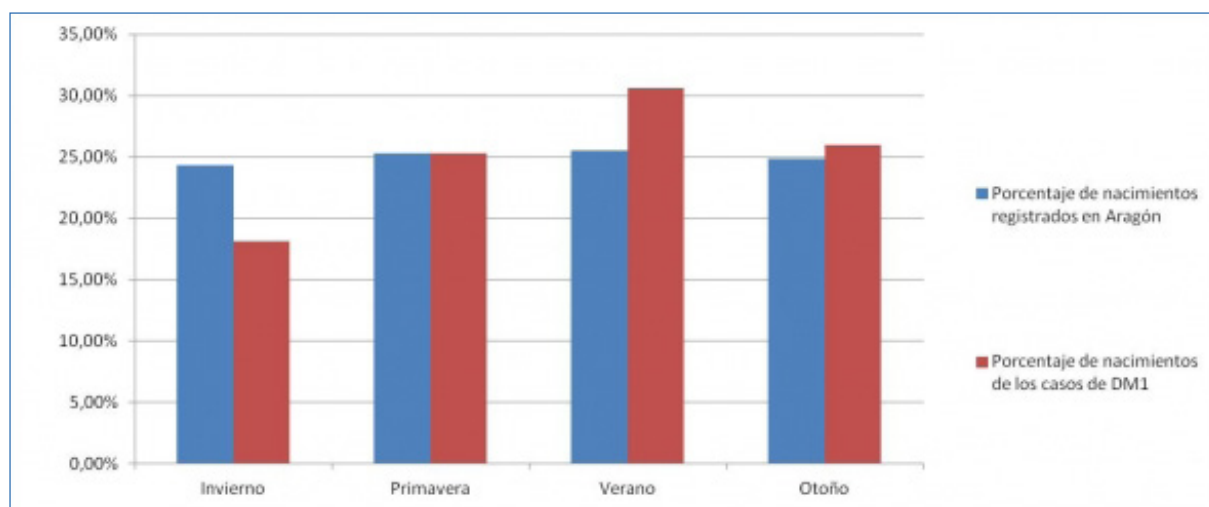
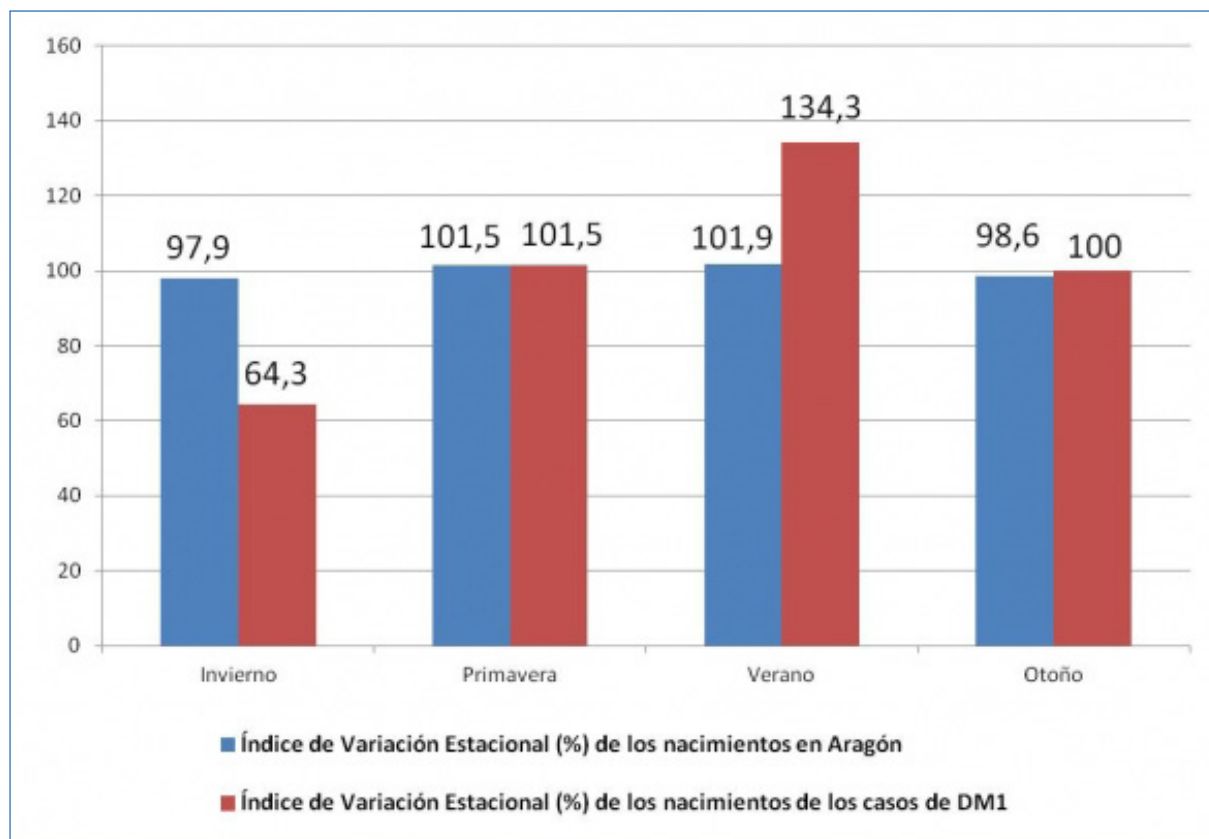


Figura 6. Índice de variación estacional de los nacimientos de los casos de DM1 en el periodo 1991-2010 y de los nacimientos registrados en Aragón durante el mismo periodo.



y el número de casos diagnosticados en Aragón en cada uno de esos meses, sin encontrar una correlación significativa (coeficiente de correlación rho de Spearman=-0,344; $p=0,273$). Tampoco se observaron correlaciones significativas al estudiar los datos por provincias.

Se realizó un análisis de correlación entre la pluviometría media de cada mes y el número de casos diag-

nosticados, sin encontrar una correlación significativa (coeficiente de correlación rho de Spearman=0,130; $p=0,687$). Tampoco se observaron correlaciones significativas al estudiar los datos por provincias.

No se encontró correlación significativa entre la temperatura anual media y el número de casos diagnosticados en cada año en Aragón (coeficiente de correlación rho de Spearman=-0,202; $p=0,394$). Se com-

Figura 7. Distribución estacional de los diagnósticos de DM1 y los nacimientos de los casos de DM1.

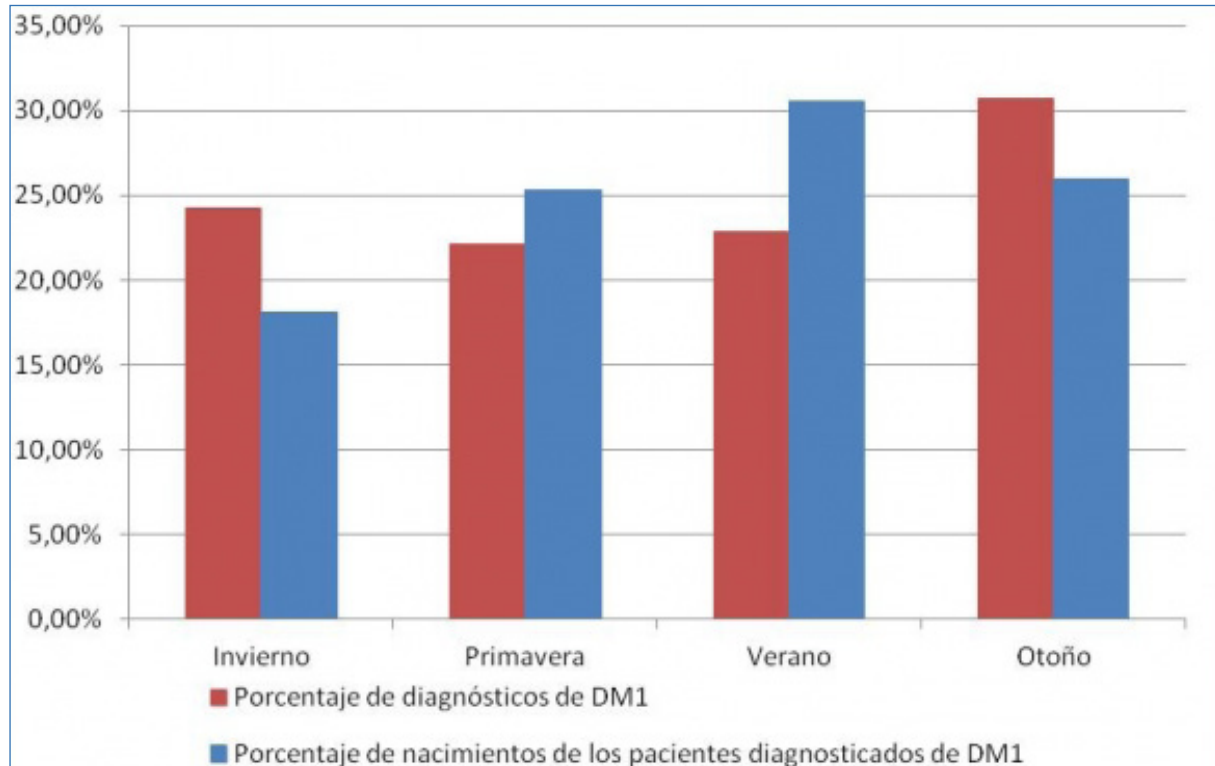
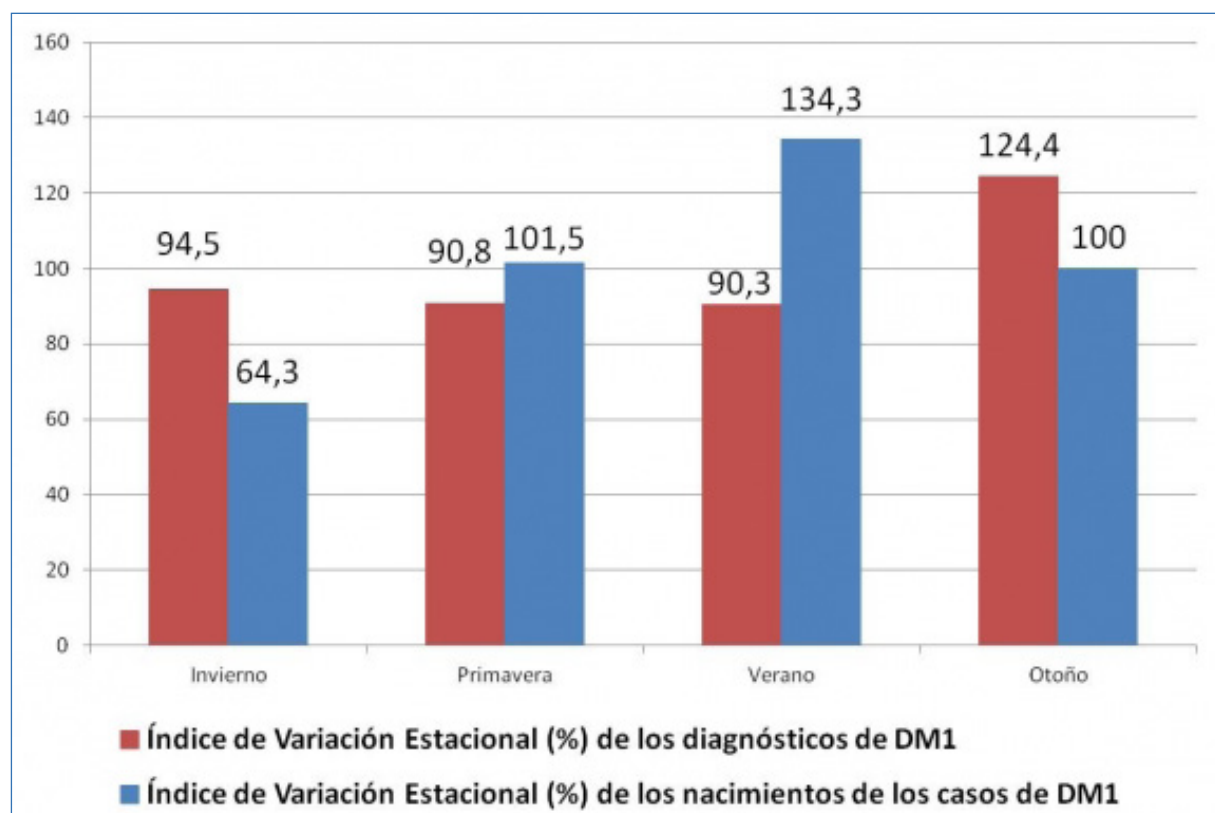


Figura 8. Índices de variación estacional de los diagnósticos de DM1 y de los nacimientos de los casos de DM1.



probó también la correlación entre la temperatura anual media y el número de casos diagnosticados en el año siguiente, sin encontrar correlación significativa

(coeficiente de correlación rho de Spearman=-0,001; $p=0,997$). Tampoco se observaron correlaciones significativas al estudiar los datos por provincias.

No se encontró correlación significativa entre la pluviometría anual media y el número de casos diagnosticados en cada año (coeficiente de correlación rho de Spearman=0,11; $p=0,962$). Se comprobó también la correlación entre la pluviometría anual media y el número de casos diagnosticados en el año siguiente, sin encontrar correlación significativa (coeficiente de correlación rho de Spearman=-0,338; $p=0,157$). Tampoco se observaron correlaciones significativas al estudiar los datos por provincias.

Aislamientos de enterovirus en Aragón en el periodo 1996-2010

Durante el periodo 1996-2010 se aislaron enterovirus en 913 muestras procesadas. De ellas, 687 (75,25%) correspondían a muestras de boca, nariz y faringe (aspirado nasofaríngeo, frotis faríngeo y saliva), 181 (19,82%) a muestras de LCR, 42 (4,60%) a muestras de heces y 3 (0,33%) a muestras de orina. Se observó un mayor número de aislamientos en los años 2004, 2005 y 2006. Se observaron dos picos en el número de aislamientos de enterovirus por meses, uno mayor en el mes de junio y uno menor el mes de noviembre.

Se estudió la posible relación entre el número de aislamientos de enterovirus (totales y en las distintas muestras) por años y el número de casos diagnosticados de DM1, sin encontrar correlaciones significativas. Tampoco se encontró ninguna correlación entre los aislamientos de enterovirus y el número de casos diagnosticados de DM1 en los años siguientes.

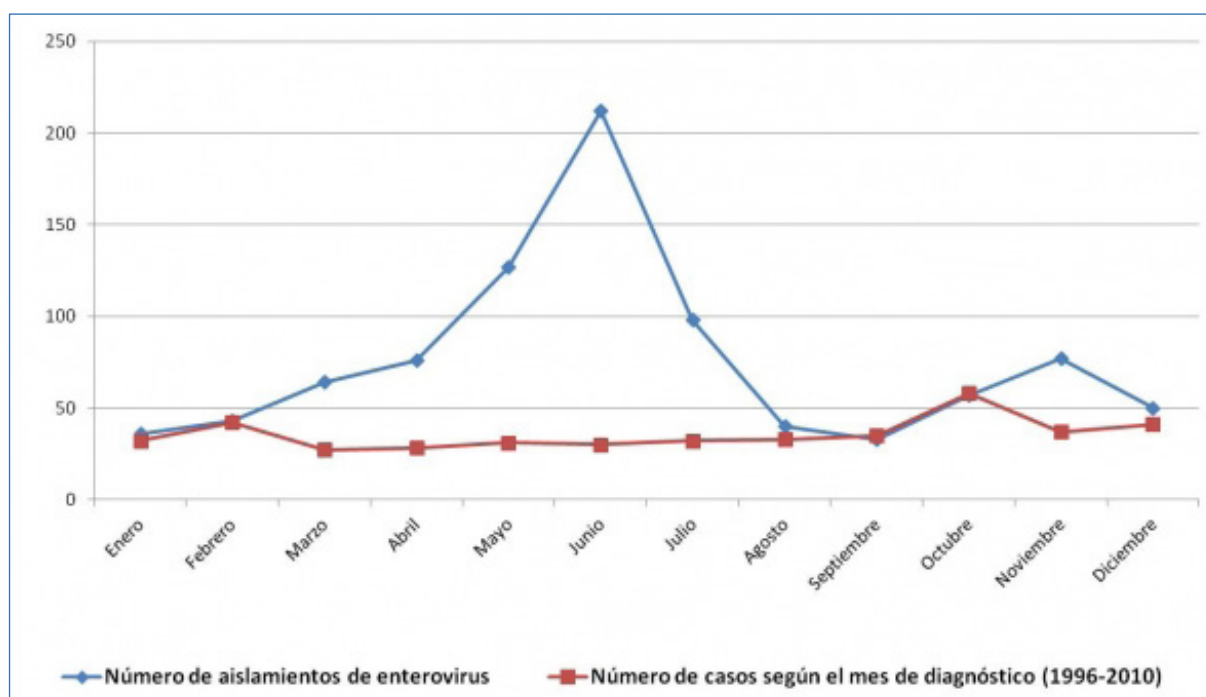
Se estudió también la posible relación entre el número de aislamientos de enterovirus (totales y en las distintas muestras) por meses y el número de casos diagnosticados de DM1, sin encontrar correlaciones significativas (figura 9). Tampoco se encontró ninguna correlación significativa entre los aislamientos de enterovirus y el número de casos diagnosticados de DM1 en los meses siguientes.

Discusión

Para el análisis de los índices de variación estacional se ha utilizado el método de las medias móviles, que suaviza el componente estacional de la serie y permite diferenciarlo de otros componentes (irregular, cíclico y de tendencia) y observar las diferencias, si bien no cuantifica el nivel de significación de las mismas y limita la comparabilidad de los resultados. Por otra parte, puede resultar inadecuado cuando el número de casos observados es pequeño. Este método fue el utilizado en un estudio nacional que valoró la estacionalidad del diagnóstico de los casos de DM1 en España⁽⁴¹⁾. Otros estudios internacionales emplean para el estudio de la estacionalidad métodos estadísticos validados que entrañan mayor complejidad, como el test de Rayleigh, el análisis de Fourier, el método de Walter y Elwood o el análisis Cosinor.

Los estudios previos⁽⁹⁻²²⁾ comunican un patrón estacional en la incidencia de DM1, principalmente en el hemisferio norte, con un mayor número de casos diagnosticados en otoño e invierno, en todos los gru-

Figura 9. Distribución por meses del número de aislamientos de enterovirus y el número de casos de DM1 diagnosticados.



pos de edad y sexo, más marcado cuanto más alejada del ecuador está la zona estudiada.

En el caso de Aragón, se ha observado un mayor número de diagnósticos en meses fríos, y el estudio de los índices de variación estacional demuestra que el exceso de casos se produce principalmente en los meses de otoño. El patrón de estacionalidad al diagnóstico es más marcado en los niños que en las niñas. Por grupos de edad, la estacionalidad al diagnóstico es más marcada en el grupo de 10-14 años. Otros estudios españoles muestran resultados similares en cuanto a la estacionalidad del diagnóstico. Así, en Cataluña ⁽⁴²⁾, Madrid ⁽⁴³⁾ y Navarra ⁽⁴⁴⁾ se ha observado un mayor número de casos diagnosticados en los meses de invierno. Sin embargo, en Castilla y León ⁽⁴⁵⁾ se encontró durante el periodo 2003-2004 un mayor número de casos diagnosticados en los meses de verano. El estudio multicéntrico realizado en España con los datos de 4853 pacientes diagnosticados de DM1 notificó un mayor número de diagnósticos en invierno y otoño ⁽⁴¹⁾.

En el análisis de estacionalidad al nacimiento se han comparado los nacimientos de los casos de DM1 incluidos en el registro autonómico con los nacimientos de la población aragonesa registrados entre 1991-2010. Los pacientes incluidos en el registro tienen un rango de fechas de nacimiento más amplio, desde 1986 hasta 2009, por lo que se podría pensar que la distribución de los nacimientos de la población aragonesa en los años anteriores a 1991 fuese diferente a la utilizada. Sin embargo, se ha comprobado que a partir de 1960 las variaciones estacionales en los nacimientos de la población española se redujeron de forma marcada para desaparecer completamente a partir de 1990 ⁽⁴⁶⁾, por lo que dicha comparación se puede considerar adecuada. Para el cálculo de los índices de variación estacional se utilizaron únicamente los nacimientos de los pacientes del registro nacidos entre 1991 y 2010.

En Aragón se ha comprobado una distribución diferente de los nacimientos de los niños diagnosticados de DM1 al compararla con la distribución de los nacimientos de la población aragonesa, con un mayor número de nacimientos en verano y un menor número de nacimientos en invierno. Los índices de variación estacional más altos correspondieron a verano y primavera. Por sexos, el patrón de estacionalidad al nacimiento fue más marcado en los niños, con un mayor número de nacimientos en verano, y menos marcado en las niñas, con un mayor número de nacimientos en primavera. Sin embargo, en ambos sexos, el índice de variación estacional mayor se encontró en verano. El menor número de nacimientos se dio en invierno en ambos sexos. Por grupos de edad al diagnóstico, el patrón de estacionalidad al nacimiento fue más marcado en los grupos de 5-9 años y de 10-14 años. Para los tres grupos de edad los mayores índices de

variación estacional se dieron en verano y los menores en invierno. En el estudio multicéntrico realizado previamente en España no se observó un patrón marcado de estacionalidad al nacimiento en los pacientes posteriormente diagnosticados de DM1, si bien el índice de variación estacional fue ligeramente superior a 100 en primavera y verano y discretamente inferior en otoño e invierno ⁽⁴¹⁾.

El patrón de variabilidad estacionalidad al nacimiento de los pacientes diagnosticados de DM1 encontrado en Aragón es más marcado que el patrón de estacionalidad al diagnóstico. Este hecho, podría sugerir una mayor influencia de factores desencadenantes de DM1 alrededor del momento del nacimiento (en el embarazo o en los primeros meses de vida) que alrededor del momento del diagnóstico.

En Aragón se observa un patrón “en espejo” de la estacionalidad al nacimiento frente a la estacionalidad al diagnóstico, encontrando en las estaciones cálidas los mayores índices de variación estacional para los nacimientos, y en las estaciones frías los mayores índices de variación estacional para los diagnósticos. Este patrón en espejo, referido en otros estudios internacionales ^(47,48), se ha descrito únicamente en países de alta incidencia de DM1.

La coexistencia de estos dos patrones de estacionalidad diferentes sugieren que los factores asociados al desarrollo de la DM1 (tanto protectores como desencadenantes) podrían influir en dos momentos diferentes, uno alrededor del nacimiento y otro alrededor del diagnóstico.

Esto podría indicar que el modelo de historia natural de la DM1 se iniciase ya en la vida fetal, de modo que la exposición a factores desencadenantes antes del nacimiento iniciaría ya entonces el proceso autoinmune que lleva a la destrucción pancreática. También es posible, en relación a infecciones virales, que la exposición de la madre gestante a las mismas pudiese actuar como factor protector frente a la DM1, al inducir la producción de anticuerpos en la madre que protegiesen al recién nacido frente a virus potencialmente diabetógenos en los primeros meses de vida. Esto produciría también un patrón de estacionalidad al nacimiento, al estar más protegidos frente a la DM1 los niños nacidos en los meses posteriores a los de mayor circulación de los virus implicados en el desarrollo de DM1.

A pesar de encontrar un mayor número de casos diagnosticados en los meses de otoño e invierno, en Aragón no se ha constatado una correlación significativa entre el número de casos diagnosticados de DM1 y la temperatura o la pluviometría. En el estudio realizado en el periodo 1991-1999 tampoco se encontraron correlaciones significativas entre los factores climatológicos estudiados y el número de casos diag-

nosticados de DM1 ⁽²⁾. En un estudio realizado en Málaga en 1992 sí se encontró correlación entre la temperatura media mensual y el número de casos diagnosticados de DM1 ⁽⁴⁹⁾.

En el presente estudio se ha analizado la relación epidemiológica entre el número de aislamientos de enterovirus en Aragón y el número de casos diagnosticados de DM1. Este análisis tiene limitaciones, ya que se trata de un estudio retrospectivo y en los aislamientos no se ha realizado la identificación de los serotipos de enterovirus, por lo que no se conocen los momentos de mayor circulación de los diferentes serotipos. Sí que se conocía la muestra de origen, por lo que se ha analizado el número de aislamientos en función de la muestra de procedencia.

No se ha observado un mayor número de casos diagnosticados de DM1 en los años con mayor número de aislamientos, ni tampoco una relación entre el número de aislamientos de enterovirus por meses y el número mensual de diagnósticos de DM1. Esto es compatible con el modelo de historia natural de la enfermedad, ya que se sabe que desde la exposición a los posibles factores etiológicos hasta el diagnóstico de DM1 pueden pasar meses o incluso años, y que la velocidad de evolución de este proceso puede estar modulada por otros factores (nutricionales, genéticos, etc.).

Tampoco se ha encontrado una correlación significativa entre el número de aislamientos de enterovirus por meses y el número de casos de DM1 diagnosticados en los mismos meses o en los meses posteriores. Sin embargo se puede observar que los dos picos mensuales de aislamientos de enterovirus (mayor en junio y menor en noviembre) parecen preceder a los picos de diagnósticos de DM1, que se producirían unos 4 meses después (uno mayor en octubre y noviembre, uno menor en febrero). Esto podría sugerir el papel de algunos enterovirus en una etapa avanzada del proceso autoinmune que llevaría a la aparición de los síntomas de la enfermedad.

No se han encontrado otros estudios nacionales que relacionen las infecciones por enterovirus con los casos de DM1, si bien se han realizado en ocasiones estudios serológicos en pacientes recientemente diagnosticados de DM1.

La existencia de patrones de estacionalidad diferentes para el nacimiento y el diagnóstico de los casos de DM1, así como las evidencias existentes acerca del papel de los enterovirus en el desarrollo de la enfermedad, obligan a plantear nuevas hipótesis etiopatológicas y estudios orientados a conocer la historia natural de la enfermedad para llegar a establecer medidas de prevención en el futuro.

En esta línea, se plantea la posibilidad de que el inicio y la progresión del proceso autoinmune que da lugar a

la DM1 no vaya ligado a una única infección, sino que tal vez una secuencia de infecciones con una cronología determinada podría ser la responsable del proceso de destrucción de la célula pancreática. Así, el proceso sería iniciado por la interacción entre los agentes infecciosos y el sistema inmune y estaría modulado por otros factores relacionados con la DM1 (factores genéticos, niveles de vitamina D, factores nutricionales), actuando de nuevo en estadios avanzados los agentes infecciosos, que darían lugar a una fase irreversible que llevaría a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Un proceso análogo se ha descrito para el dengue severo ⁽⁵⁰⁾. La infección inicial por el virus del dengue suele producir una sintomatología gripal sin consecuencias graves. Sin embargo, en ocasiones, ante una segunda infección por un diferente serotipo de virus del dengue, se desarrolla un proceso inmunológico mediado por linfocitos T que produce daño celular por diversos mecanismos, incluidos fenómenos de autoinmunidad y apoptosis que, unidos a la progresión de la infección viral, pueden llevar al fallecimiento del paciente. Este proceso, al igual que la DM1, parece producirse en personas con una predisposición genética concreta, en la que se han implicado polimorfismos en diversos genes (relacionados con el sistema HLA, TNF- α , TGF- β , receptor de vitamina D y CTLA4) que también se han implicado en la patogenia de la DM1.

En el caso de la DM1, es posible que el proceso fuese iniciado por un virus (o un serotipo de enterovirus) concreto, y que otro/s virus (o serotipo/s) fuesen los que actuaran como aceleradores en estadios más avanzados del periodo presintomático, o como auténticos desencadenantes en la fase previa al inicio de los síntomas.

La existencia de diferentes serotipos de virus con papel desencadenante o protector frente a la DM1 podría justificar las variaciones geográficas y temporales en la incidencia de la enfermedad, al no distribuirse los distintos serotipos de forma universal, de modo que la mayor circulación de serotipos predisponentes o de serotipos protectores diese lugar a una mayor o menor incidencia de la enfermedad.

La investigación de los antecedentes infecciosos mediante análisis microbiológico (PCR de enterovirus en muestras biológicas) o serológico exhaustivo de los pacientes recientemente diagnosticados de DM1, que incluyese la identificación de serotipos concretos de enterovirus, y el estudio serológico de sus madres (como indicador de exposición a infecciones virales durante la gestación o existencia de anticuerpos protectores en los primeros meses de vida) podría aportar nuevos datos en el conocimiento del papel de las infecciones virales en el desarrollo de DM1.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Agradecimientos

Queremos agradecer su colaboración a todos los médicos de atención primaria, pediatras y endocrinólogos que colaboran anualmente aportando los datos al registro, ya que sin su participación no sería posible el mantenimiento del Registro de Diabetes Mellitus en Menores de 15 años en Aragón. Del mismo modo agradecemos al personal del Instituto Aragonés de Estadística su colaboración en la cesión de los datos climatológicos y demográficos.

Referencias Bibliográficas

1. Ekoé JM, Zimmet P, Williams R. The epidemiology of diabetes mellitus: an international perspective. Chichester: John Wiley and Sons; 2001
2. Dahlquist G. Environmental risk factors in human type 1 diabetes: an epidemiological perspective. *Diabetes Metab Rev.* 1995; 11: 37-46.
3. Åkerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 1998; 14: 31-67.
4. Drash AL. What do epidemiological observations tell us about the etiology of insulin dependent diabetes mellitus? *Schweiz Med Wochenschr.* 1990; 120: 39-45.
5. Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a trans migratory population. *BMJ.* 1992; 304: 1020-2.
6. Burden AC, Samanta A, Chaundhuri KH. The prevalence and incidence of insulin-dependent diabetes in white and Indian children in Leicester city (UK). *Int J Diabetes Dev C.* 1990; 10: 8-10.
7. Elliott RB, Pilcher C, Edgar BW. Geographic IDDM in Polynesia and Macronesia: the epidemiology of insulin dependent diabetes in Polynesian children born and reared in Polynesia, compared with Polynesian children resident in Auckland, New Zealand. *Diabetes in the Young Bulletin.* 1989; 20: 16.
8. Renold AE. Possible animal models for diabetes mellitus: syndromes involving toxic or immune etiology. En: Alberti KGMM, Krall LP, eds. *The Diabetes Annual: N°1.* Amsterdam: Elsevier; 1985. p. 492-508.
9. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med.* 2009; 26: 673-8.
10. Lévy-Marchal C, Patterson C, Green A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia* 1995; 38: 823-30.
11. Glatthaar C, Whittall DE, Welborn TA, Gibson MJ, Brooks BH, Ryan MM et al. Diabetes in Western Australian children: descriptive epidemiology. *Med J Aust.* 1988; 148: 117-23.
12. Laron Z. Lessons from recent epidemiological studies in type 1 childhood diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999; 12 (Suppl 3):733-6.
13. Dahlquist G, Mustonen L. Childhood onset diabetes: time trends and climatological factors. *Int J Epidemiol.* 1994; 23: 1234-41.
14. Krassas GE, Tziomalos K, Pontikides N, Lewy H, Laron Z. Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156: 631-6.
15. Mckinney PA, EURODIAB Seasonality Of Birth Group. Seasonality of birth in patients with childhood type 1 diabetes in 19 European regions. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 3): B67-B74.
16. Laron, Z, Lewy, H, Wilderman I, Casu A, Willis J, Redondo MJ et al. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. *Isr Med Assoc J.* 2005; 7: 381-4.
17. Kordonouri O, Shuga N, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Berlin differs from the general population. *Eur J Pediatr.* 2002; 161: 291-2.
18. Grover V, Lipton RB, Sclove SL. Seasonality of month of birth among African American children with diabetes mellitus in the city of Chicago. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17: 289-96.
19. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15: 645-7.

20. Neu A, Kehrner M, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) with diabetes mellitus type 1 in Baden-Wuerttemberg, Germany. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13: 1081-5.
21. Songini M, Casu A, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. The Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14: 781-3.
22. Roche EF, Lewy H, Hoey HM, Laron Z. Differences Between Males and Females in the Seasonality of Birth and Month of Clinical Onset of Disease in Children with Type I Diabetes Mellitus in Ireland. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 779-82.
23. Gamble DR, Kinsley MJ, Fitzgerald MG, Bolton R, Taylor KW. Viral antibodies in diabetes mellitus. *BMJ.* 1969; 3: 627-30.
24. Gamble DR, Taylor KW, Cumming H. Coxsackie viruses and diabetes mellitus. *BMJ.* 1973; 4: 260-2.
25. Green J, Casabonne D, Newton R. Coxsackie B virus serology and Type 1 diabetes mellitus: a systematic review of published case-control studies. *Diabet Med.* 2004; 21: 507-14.
26. Frisk G, Fohlman J, Kobbah M, Ewald U, Tuvemo T, Diderholm H et al. High frequency of Coxsackie B virus-specific IgM in children developing type 1 diabetes during a period of high diabetes morbidity. *J Med Virol.* 1985; 17: 219-27.
27. Frisk G, Friman G, Tuvemo T, Fohlman J, Diderholm H. Coxsackie B virus IgM in children at onset of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus: Evidence for IgM induction by a recent or current infection. *Diabetologia.* 1992; 35: 249-53.
28. Foy CA, Quirke P, Williams D, Lewis FA, Grant PJ, Eglin R et al. A search for candidate viruses in type 1 diabetic pancreas using the polymerase chain reaction. *Diabet Med.* 1994; 11: 564-9.
29. Foy CA, Quirke P, Lewis FA, Futers TS, Bodansky H. Detection of common viruses using the polymerase chain reaction to assess levels of viral presence in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabet Med.* 1995; 12: 1002-8.
30. Dahlquist GG, Forsberg J, Hagenfeldt L, Boman J, Juto P. Increased prevalence of enteroviral RNA in blood spots from newborn children who later developed type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care.* 2004; 27: 285-6.
31. Ylipaasto P, Klingel K, Lindberg A, Otonkoski T, Kandolf R, Hovi T, et al. Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism in vivo and receptor involvement in cultured islet beta cells. *Diabetologia.* 2004; 47: 225-39.
32. Wagenknecht L, Roseman J, Herman W. Increased incidence of insulin-independent diabetes mellitus following an epidemic of coxsackievirus B5. *Am J Epidemiol.* 1991; 133: 1024-31.
33. Glenason R, Kahn C, Funk I, Craighead J. Seasonal incidence of insulin dependent diabetes in Massachusetts, 1964-1973. *Int J Epidemiol.* 1982; 11: 39-45.
34. Rewers M, LaPorte R, Walczak J, Dmochowski K, Bogaczynska E. Apparent epidemic of insulin-dependent diabetes mellitus in Midwestern Poland. *Diabetes.* 1987; 36: 106-13.
35. Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes.* 1995; 44: 652-7.
36. Roivainen M, Knip M, Hyöty H, Kulmala P, Hiltunen M, Vähäsalo P et al. Several different enterovirus serotypes can be associated with prediabetic autoimmune episodes and onset of overt IDDM. *J Med Virol.* 1998; 56: 74-8.
37. Lonnrot M, Salminen K, Knip M, Savola K, Kulmala P, Leinikki P et al. Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: a prospective study. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *J Med Virol.* 2000; 61: 214-20.
38. Stene LC, Oikarinen S, Hyöty H, Barriga KJ, Norris JM, Klingensmith G et al. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes.* 2010; 59: 3174-80.
39. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ.* 2011; 342: d35.
40. Hober D, Sane F. Enteroviruses and type 1 diabetes are clearly linked, but the mechanism is yet to be explained. *BMJ.* 2011; 342: 7072.
41. Gómez-Gila AL, Rodríguez-Rigual M, Suso-Fernández M, Sáez de Adana-Pérez E, Borrás-Pérez V, Castell C et al. Relación entre la estacionalidad al nacimiento y desarrollo de diabetes mellitus

-
- tipo 1 (DM-1). Abstract. 18 Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Madrid. Abril 2006. Av Diabetol. 2006; 22 (Suppl 1): 39.
42. Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela J, Taberner JL, Lloveras G. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Catalonia, Spain. *Diabetologia*. 1992; 35: 267-71.
43. Zorrilla B, Cantero JL, Barrios R, Ramírez J, Argente J, González A et al. Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en niños: resultados del registro poblacional de la Comunidad de Madrid, 1997-2005. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 545-8.
44. Chueca M, Oyarzábal M, Reparaz F, Garagorri JM, Sola A. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Navarre, Spain (1975-1991). *Acta Paediatr*. 1997; 86: 632-7.
45. Bahillo-Curienes, MP. Epidemiología de la Diabetes Mellitus Tipo infantil en Castilla y León (2003-2004). Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Salamanca. 2005.
46. Cancho-Candela R, Andrés-de-Llano JM, Arduara-Fernández J. Decline and loss of birth seasonality in Spain: analysis of 33 421 731 births over 60 years. *J Epidemiol Community Health*. 2007; 61: 713-18.
47. Songini M, Casu A, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. The Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001; 14: 781-3.
48. Roche EF, Lewy H, Hoey HM, Laron Z. Differences between males and females in the seasonality of birth and month of clinical onset of disease in children with Type I Diabetes Mellitus in Ireland. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16: 779-82.
49. López-Siguero JP, Lora A, Martínez-Aedo MJ, Martínez A. Incidencia de IDDM en niños (0-14 a) en Málaga, 1982-1988. *An Esp Pediatr*. 1992; 37: 485-8.
50. Malavige GN, Ogg G. Pathogenesis of severe dengue infection. *Ceylon Med J*. 2012; 57: 97-100. dríguez Rigual, M. G. Bueno Lozano, M. Ferrer Lozano, G. M. Lou Francés, M. Omeñaca Terés, B. González Pelegrín, M. P. Rodrigo Val. Estudio de estacionalidad en los pacientes
-

Results after the first year of treatment with recombinant human growth hormone therapy in a group of Spanish children with short stature

Resultados tras el primer año de tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante en un grupo de niños españoles con talla baja

Amparo Rodríguez¹, María D. Rodríguez Arnao¹, José I. Labarta², María J. Martínez-Aedo³, María Alija⁴, Ignacio Díez López⁵, Ramón Cañete⁶, Julia Otero Villar⁷, Datac Study Investigators*

¹Endocrinología pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (Spain)

²Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (Spain)

³Hospital materno-Infantil de Málaga. Málaga (Spain)

⁴Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara (Spain)

⁵Hospital Universitario de Álava. Vitoria-Gasteiz, Álava (Spain)

⁶Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba (Spain)

⁷Medical department. Merck, Spain. Madrid (Spain)

*Group members:

Alija Merillas M (H.G.U. de Guadalajara, Guadalajara); Aragonés Gallego A (H. Virgen de la Salud, Toledo); Argente Oliver J (H.I.U. Niño Jesús, Madrid); Arroyo Díez FJ (H. San Pedro de Alcántara, Cáceres); Bermúdez de la Vega JA (H.U. Virgen de la Macarena, Sevilla); Bernal Cerrato S (H.U. Virgen de la Macarena, Sevilla); Bezanilla López C (Fundación H. de Alcorcón, Madrid); Bonet Alcaina M (H. del Mar, Barcelona); Borrás Pérez MV (H. G. de Granollers, Barcelona); Bosch Muñoz J (H. Arnau de Vilanova, Lérida); Cabrinety Pérez N (H. Sagrado Corazón, Barcelona); Cañete Estrada R (H.U. Reina Sofía. Córdoba); Caro Cruz E13 (H.G.E. Ciudad de Jaén, Jaén); Carranza Ferrer M (H. Nostra Senyora de Meritxell, Andorra); Casas Rivero J (H. Ruber Internacional, Madrid); Corripio Collado R, Nosás Cuervo R16 (H. Parc Taulí Sabadell, Barcelona); Domínguez García A (H. Materno Infantil, Las Palmas); Feliu Rovira A (H.I. San Joan de Deu, Barcelona); Fernández García JM (H. Clínico San Cecilio, Granada); Fernández López JI (H. Nuestra Señora de Valme, Sevilla); Fernández Tena I (Clínica Clideba, Badajoz); Ferrer Lozano M (H.G. San Jorge. Zaragoza); Fuentes Castelló MA (H.G.U. de Elche, Alicante); Garagorri Otero JM (H.C.U. Lozano Blesa, Zaragoza); García Cuartero B (H.U. Severo Ochoa, Madrid); García-Rey C (Medical Department, Merck SL, Madrid); Gavilán Villarejo I (H. U. Puerta del Mar, Cádiz); Gentil González FJ (H.U. Virgen de la Macarena, Sevilla); González Vergaz A (H.U. Severo Ochoa, Madrid); Gutiérrez Díez MP (H.U. de Getafe, Madrid); Hernando Mayor JC (H. del Río Ortega, Valladolid); Jiménez Fernández ER (H. Infanta Elena, Huelva); Jurado Muñoz MC (Clínica Esperanza de Triana, Sevilla); Lalaguna Mallada P (H. de Barbastro, Huesca); Lechuga Campoy JL (H. U. Puerta del Mar, Cádiz); López Capapé M (H. La Moraleja, Madrid); López Siguero JP (H. U. Materno Infantil Carlos Haya, Málaga); Martín Hernández T (H.U. Virgen de la Macarena, Sevilla); Martínez Aedo MJ (H. U. Materno Infantil Carlos Haya, Málaga); Macías López FJ (H. de Jerez, Cádiz); Moreno Macián F (H.U. La Fe, Valencia); Núñez Estévez M (H. Materno Infantil Infanta Cristina, Badajoz); Oliver Iguácel A (H.U. La Paz, Madrid); Ortega Gamboa D (Medical Department, Merck SL, Madrid); Quinteiro González S (H. Materno Infantil, Las Palmas); Ramírez Fernández J (H.U. Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares); Rial Rodríguez JM (C. H. Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife); Rodríguez Arnao MD (H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid. Study Coordinator); Rodríguez Rodríguez I (C. H. Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife); Rodríguez Sánchez A (H.G.U. Gregorio Marañón, Madrid. Study Coordinator); Ruiz Cano R (C.H.U. de Albacete, Albacete); Sala Sánchez G (H. Virgen de los Lirios, Alicante); Sánchez Huelva H (H. Infanta Elena, Huelva); Sendón Pérez A (H.U. Virgen de la Macarena, Sevilla); Yturriaga Matarranz R (H.U. Ramón y Cajal, Madrid); Zapico Álvarez-Cascos M (H.G.U. de Alicante, Alicante)

Correspondencia:

María D. Rodríguez Arnao
Endocrinología Pediátrica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46.
28007, Madrid, Spain
E-mail: marnao@salud.madrid.org

Abstract

Background. Height velocity (HV) during the first year of treatment with recombinant human Growth Hormone (rhGH) is a common predictive factor for adequate treatment response in GH deficiency (GHD), Turner Syndrome (TS) and Small for Gestational Age (SGA). It

was of interest to identify variables associated with HV in the first year of rhGH treatment.

Methods. Retrospective multicenter study in 504 rhGH-naïve children with TS 29, SGA 152 or GHD 323 [partial pGHD 123, complete GHD with pathological MRI (cGHD pMRI) 37 and with normal MRI (cGHD nMRI) 163], treated for one year with rhGH to assess potential factors related to HV. Demographical, auxological and biochemical variables were recorded. A multiple linear regression analysis was performed.

Results. After the 1-yr of rhGH treatment, mean height and height velocity had increased significantly ($p<0.01$) in every group. The variables independently associated with height velocity ($R^2=0.511$) were target height in SDS (B coefficient: 0.405; $p=0.02$), bone age delay in years (B: 0.253; $p=0.002$), baseline height velocity in SDS (B: 0.164; $p=0.002$) and height prognosis in cm (B: 0.018; $p<0.001$). Doses ranged from the lower end to slightly above recommended dosages. One local adverse event was reported (0.2%).

Conclusion. 1-yr of rhGH treatment is effective in children with TS, SGA and GHD. Half the height velocity increase is explained by target height, bone age delay, baseline height velocity and height prognosis.

Key Words: *growth hormone, growth disorders, growth hormone deficiency, Turner syndrome, small for gestational age, rhGH.*

Resumen

Antecedentes. La velocidad de crecimiento (VC) durante el primer año de tratamiento con hormona del crecimiento recombinante humana (GHRh) es un factor predictivo de la adecuada respuesta al tratamiento en la deficiencia de hormona de crecimiento (DGH), Síndrome de Turner (ST) y pequeño para edad gestacional (PEG). Intentamos identificar las variables asociadas con VC durante el primer año de tratamiento con GHRh.

Métodos. Estudio retrospectivo multicéntrico en 504 niños con ST 29, PEG 152 o DGH 323 [parcial DGHp 123, completa con RM patológica (DGHc-RMp) 37 y con RM normal (GHDc-RMn) 163], tratados por primera vez y durante un año con GHRh para evaluar los posibles factores relacionados con VC. Se recogieron variables demográficas, auxológicas y bioquímicas y se realizó un análisis de regresión lineal múltiple.

Resultados. Después de un año con GHRh, la altura y la VC medias habían aumentado significativamente ($p<0,01$) en todos los grupos. Las variables asociadas independientemente con la VC ($R^2=0,511$) fueron la talla diana (coeficiente B: 0,405; $p=0,02$), retraso en la

edad ósea (B: 0,253; $p=0,002$), VC al inicio (B: 0,164; $p=0,002$) y pronóstico de altura (B: 0,018; $p<0,001$). Las dosis oscilaron entre el límite más bajo y ligeramente por encima de las recomendadas. Se objetivó un único acontecimiento adverso local (0,2%).

Conclusión. El tratamiento con GHRh durante un año es efectivo en niños con TS, PEG y DGH. La mitad del incremento en VC se explica por la talla diana, retraso en edad ósea, VC de inicio y pronóstico de altura.

Palabras clave: *Hormona de crecimiento, Alteraciones del crecimiento, deficiencia de hormona del crecimiento, síndrome de Turner, pequeño para la edad gestacional, GHRh.*

Introduction

Recombinant human growth hormone (rhGH) is used as a replacement therapy for total or partial GH deficiency (GHD). It has additional indications for conditions such as children born small for their gestational age (SGA), chronic renal failure, Turner syndrome (TS), Prader-Willi syndrome and short stature homeobox-containing gene (SHOX) deficiency ⁽¹⁾. In the U.S.A., rhGH is also indicated in idiopathic short stature and Noonan's syndrome ⁽²⁾.

The electronic auto-injector device Easypod™, used to administer rhGH (Saizen®), not only provides an accurate monitoring of rhGH dosage but also confirms the adherence to this therapy ⁽³⁻⁵⁾.

In states of GH deficiency, the height velocity (HV) is the most important parameter to be assessed ^(6,7). The best predictive factors for the right therapeutic response are birth weight, bone age delay and chronological age at start of therapy, the height velocity after the first year of treatment and the existence of hypothalamic-pituitary abnormalities revealed by magnetic resonance imaging (MRI) ⁽⁸⁻¹²⁾. Predictive factors for greater final height in girls with TS are duration of treatment, velocity of growth in the first year of treatment, bone age delay and target height ⁽¹³⁻¹⁵⁾. In SGA children treated with rhGH, the velocity of growth is a key parameter to be considered, mostly during the first year ^(16,17).

Hence, height velocity during the first year of treatment with rhGH seems to be a common feature in the three aforementioned conditions in order to predict an adequate response to GH therapy. The current study was conducted to identify and quantify the possible variables associated with the magnitude of growth after the first year of treatment with rhGH in previously GH-naïve children with short stature, with a special attention to the identification of potential factors associated with the velocity of growth.

Patients and methods

This study was a retrospective multicenter survey including data from GH-naïve children with short stature, treated for one year with rhGH (Saizen®) in order to assess potential factors related to the magnitude of growth at the end of the observational period. Inclusion criteria consisted of children older than 6 months, diagnosed with TS, SGA or GHD, who started rhGH treatment between 2007 and 2009. Exclusion criteria excluded children who started treatment with rhGH in that period of time, but for other indications, such as SHOX gene disorders, Prader-Willi syndrome, or kidney failure.

Baseline and post-treatment information were retrieved from the children's medical charts. At the time of inclusion, the following information was recorded: demographic data, auxological data, physical exploration, laboratory data, pubertal stage (Tanner), additional laboratory data [Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP-3), GH after pharmacological stimuli, Free Thyroxine (FT4), Thyroid-stimulating hormone (TSH), celiac disease markers], karyotype, bone age (BA), MRI, diagnosis and treatment. Regarding treatment administration, lost injections were counted according to the Easypod™ information or to what parents reported when the patient did not use Easypod™.

TS had been confirmed by karyotype in peripheral blood. SGA was defined as newborns with height and/or weight two standard deviations (2SD) below the mean for their gestational age, gender and population. GHD was defined as a GH response <10 ng/ml after two pharmacological stimuli. A diagnosis of partial GHD was given to children with auxological criteria of GHD and Adult Height Prediction (AHP) lower than -2SD of the target height, together with a GH response <10 ng/ml after only one pharmacological test and/or low IGF-1 for the matched gender, age and pubertal stage⁽¹⁸⁾.

Outcome transformations followed the national standards valid at that moment⁽¹⁹⁾. The standard deviation (SD) score (SDS) was calculated as follows: patient's measured value (Vobserved) minus mean value for age and sex-matched normal subjects (meanreference) divided by the SD of the value for age- and sex-matched normal subjects (SDreference). Formula: $SDS = (V_{observed} - \text{meanreference}) / SD_{reference}$

Biochemical data were assessed according to the reference standards of each hospital indicating normal, low or high range of the values. Bone age was assessed following the Greulich-Pyle's method⁽²⁰⁾, whereas AHP was calculated following the Bayley-Pinneau's method⁽²¹⁾. Target height was calculated using the following formula: Mean of parental height (cm) + 6.5 in males or - 6.5 in females. Bone age advancement

(BAA) was defined as bone age minus chronological age⁽²²⁾. Tanner stage I adjusted Reference Values (RVs) for IGF-1 and IGFBP-3 were those defined by the Immulite 2000 manufacturer⁽²³⁾.

Statistical analyses

Descriptive analyses of the collected data, both quantitative (mean, standard deviation (SD), median, minimum, maximum, 25 percentile and 75 percentile) and qualitative (absolute frequencies and percentages) were carried out.

In order to make between-groups comparisons for continuous variables, the ANOVA or the Student t-tests were used (or their non parametric Kruskal-Wallis and Mann-Whitney equivalents, if normality and homoscedasticity were not met). Regarding discrete variables, comparisons were tested using the Chi-square test.

Statistical significance level was set at 5%. All the analyses were made with the SPSS statistical software.

The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Clínica Tecknon, Barcelona. All ethical standards for protecting human subjects have been followed in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Results

Naïve GH patients with growth disorders who had followed one-year treatment with rhGH (Saizen®), were retrospectively studied in order to assess potential factors related to the magnitude of growth at the end of the observation period.

The total sample was made up of 504 children, of whom 29 (5.8%) had TS, 152 (30.2%) were children born SGA, and 323 (64.1%) had GHD. Those later ones, in turn, were subdivided into 123 children (24.4%) with partial (pGHD) and 200 children (39.7%) with complete GHD (cGHD), which were further subdivided into 37 (7.3%) with pathological MRI (cGHD pMRI) and 163 (32.3%) with normal MRI (cGHD nMRI). Every child stayed within Tanner stage I during the first year of rhGH therapy.

Demographics, birth weight and length, and target height data

Age and proportion of females for every condition is shown in Table 1. Mean age was considerably lower in children with TS and those born SGA than in children with GHD, who were mainly in their preadolescence.

Table 1. Gender (female %) and age (years), birth weight and height (SDS), and target height (SDS) for every condition.

| Condition | Female % | Age (years) | | | | Birth weight (SDS) | | | | Birth length (SDS) | | | | Target height (SDS) | | | |
|-----------|----------|-------------|--------|------|------|--------------------|--------|-------|-------|--------------------|--------|-------|-------|---------------------|--------|-------|-------|
| | | Mean | Median | P25 | P75 | Mean | Median | P25 | P75 | Mean | Median | P25 | P75 | Mean | Median | P25 | P75 |
| TS | 100.0 | 8.3 | 7.8 | 5.4 | 11.1 | -0.57 | -1.11 | -1.61 | 0.45 | -1.11 | -1.09 | -2.06 | -0.15 | -0.46 | -0.62 | -1.07 | 1.28 |
| SGA | 51.3 | 8.6 | 7.9 | 5.9 | 11.0 | -2.09 | -2.77 | -2.66 | -1.55 | -2.77 | -2.65 | -3.39 | -2.00 | -1.26 | -1.31 | -1.82 | -0.66 |
| cGHD pMRI | 37.8 | 11.5 | 12.6 | 8.9 | 14.1 | -0.41 | -0.16 | -1.00 | 0.35 | -0.16 | -0.35 | -1.43 | 0.98 | -0.88 | -1.06 | -1.62 | -0.13 |
| cGHD nMRI | 36.2 | 12.0 | 12.4 | 10.4 | 13.5 | -0.44 | -0.39 | -1.25 | 0.34 | -0.39 | -0.26 | -0.87 | 0.13 | -1.12 | -1.15 | -1.72 | -0.54 |
| pGHD | 39.0 | 12.4 | 12.8 | 11.3 | 14.2 | -0.43 | -0.43 | -1.18 | 0.32 | -0.43 | -0.49 | -1.09 | 0.13 | -0.98 | -1.08 | -1.53 | -0.45 |

TS: Turner syndrome; SGA: Small for gestational age; cGHD: complete growth hormone deficiency; pMRI: pathological magnetic resonance imaging; nMRI: normal MRI; pGHD: partial GHD; SoT: Start of Treatment; SDS: SD score

Females were underrepresented in the groups with GHD. Birth weight and length were especially below standard values in children born SGA (Table 1). Children with GHD had birth weight and length closer to standard values than had children with the other two conditions.

Auxological data pre- and post-treatment with rhGH

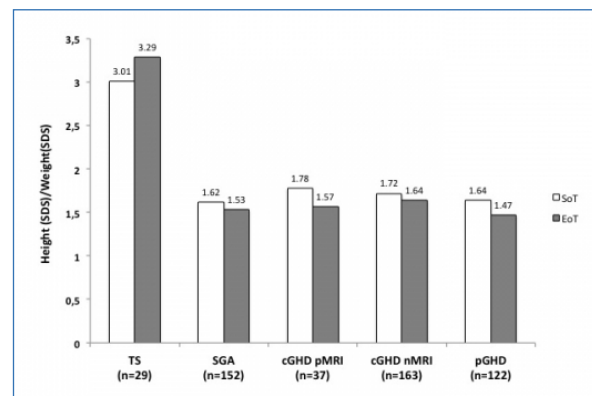
A significant ($p < 0.05$) improvement of the mean weight and height after only one year of treatment with rhGH was observed in all the groups (Table 2). The mean weight improvement was 0.35 SDS for children born SGA, 0.27 for cGHD pMRI, 0.23 for TS, 0.20 for cGHD nMRI and 0.17 for pGHD. The mean height improvement was 0.70 SDS for children born SGA, 0.64 for cGHD nMRI, 0.57 for cGHD pMRI, 0.50 for TS and 0.48 for pGHD.

The height-to-weight (SDS Height/SDS Weight) ratio (values over 1 mean overweight regarding normal group and gender matched population) changed favorably in all the conditions after one year of treatment, except for TS (Figure 1).

The expected catch-up growth after the first year on treatment is shown in Figure 2 as change in height velocity (SDS), being positive, more than +1 SDS, in every patient. Patients cGHD pMRI presented the largest response to rhGH therapy.

Mean growth velocities (SDS) at End of Treatment (EoT) tended to be higher in children with GH deficiency as compared with the other two disorders, which had very similar values (2.33 and 2.34 for TS and SGA, respectively) (Table 3). Increase in mean height velocity (SDS) was 4.08, 3.77, 6.03, 4.92 and 4.39 SDS for TS, SGA, cGHD pMRI, cGHD nMRI and pGHD, respectively.

Figure 1. Mean Height-to-mean weight (SDS Height/SDS Weight) ratio at start (SoT) and end of treatment (EoT).



TS: Turner Syndrome; SGA: Small for gestational age; cGHD: classic GH Deficiency; nMRI-cGHD: cGHD with normal MRI; pMRI-cGHD: cGHD with pathological MRI; pGHD: partial GHD.

Table 2. Weight (SDS) and Height (SDS) for every condition at start (SoT) and end of 1-year Treatment (EoT) with rhGH.

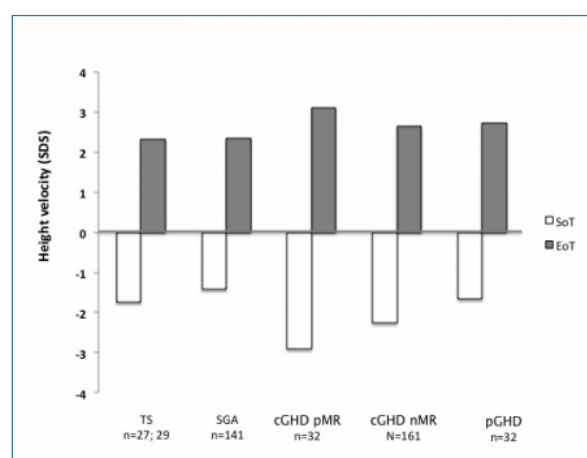
| WEIGHT (SDS) | Mean | | | Median | | P25 | | P75 | |
|---------------------|-------------|-------|---------|---------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| Condition (n) | SoT | EoT | p-value | SoT | EoT | SoT | EoT | SoT | EoT |
| TS (29) | -0.92 | -0.69 | 0.02 | -0.91 | -0.92 | -1.58 | -1.40 | -0.64 | -0.34 |
| SGA (151) | -1.94 | -1.59 | <0.01 | -1.87 | -1.62 | -2.34 | -2.03 | -1.55 | -1.25 |
| cGHD pMRI (37) | -1.72 | -1.45 | <0.01 | -1.63 | -1.41 | -2.01 | -1.88 | -1.25 | -1.00 |
| cGHD nMRI (162) | -1.55 | -1.35 | <0.01 | -1.56 | -1.39 | -1.94 | -1.79 | -1.14 | -0.98 |
| pGHD (122) | -1.36 | -1.19 | <0.01 | -1.41 | -1.28 | -1.83 | -1.65 | -1.00 | -0.88 |
| HEIGHT (SDS) | Mean | | | Median | | P25 | | P75 | |
| Condition (n) | SoT | EoT | p-value | SoT | EoT | SoT | EoT | SoT | EoT |
| TS (29) | -2.77 | -2.27 | <0.01 | -2.75 | -2.42 | -3.36 | -2.85 | -2.21 | -1.48 |
| SGA (152) | -3.14 | -2.44 | <0.01 | -3.08 | -2.42 | -3.43 | -2.83 | -2.69 | -2.02 |
| cGHD pMRI (37) | -2.95 | -2.38 | <0.01 | -2.69 | -2.11 | -3.39 | -3.06 | -2.26 | -1.82 |
| cGHD nMRI (163) | -2.76 | -2.12 | <0.01 | -2.65 | -2.11 | -3.09 | -2.48 | -2.25 | -1.64 |
| pGHD (122) | -2.23 | -1.75 | <0.01 | -2.24 | -1.74 | -2.66 | -2.20 | -1.81 | -1.26 |

TS: Turner syndrome; SGA: Small for gestational age; cGHD: complete growth hormone deficiency; pMRI: pathological magnetic resonance imaging; nMRI: normal MRI; pGHD: partial GHD; SoT: Start of Treatment; EoT: End of Treatment. In bold: significant p-values.

Skeletal maturation and predicted height

Considerable bone age delay persisted after one year of treatment with rhGH (Table 4). The group of boys with complete GH deficiency and normal MRI had a

significant ($p<0.01$) improvement of mean bone age but it still remained low as compared to matched normal population. In the group of girls born SGA, mean bone age seems to be further delayed ($p<0.01$) after one year of rhGH.

Figure 2. Height velocity (SDS) at start (SoT) and end of treatment (EoT) ($p<0.01$ for the change in every condition).

TS: Turner Syndrome; SGA: Small for gestational age; cGHD: classic GH Deficiency; nMRI-cGHD: cGHD with normal MRI; pMRI-cGHD: cGHD with pathological MRI; pGHD: partial GHD.

Only in the group of children with an abnormal MRI and complete GH deficiency did the height for bone age show a significant improvement ($p=0.05$) (Table 4). No significant change was observed for any of the other conditions.

Final height prognosis showed a significant improvement after one year of treatment with rhGH only in children with GH deficiency (Table 5). This predicted adult final height for the three GHD groups still ranged between -0.76 and -0.99 SDS after one year on rhGH.

Biomarkers response

IGF-1 and IGFBP-3 biomarkers overall increased significantly in all groups from values below reference before treatment to values within or even above the normal range for Tanner I stage after treatment with rhGH (Table 6).

Table 3. Growth velocity (SDS) in the previous year for every condition before and after 1-year treatment with rhGH.

| Condition (n) | Mean | | | Median | | P25 | | P75 | |
|-----------------|-------|------|-------|--------|------|-------|------|-------|------|
| | SoT | EOt | p | SoT | EOt | SoT | EOt | SoT | EOt |
| TS (29; 27) | -1.75 | 2.33 | <0.01 | -1.64 | 2.16 | -2.75 | 0.92 | -1.10 | 3.24 |
| SGA (141) | -1.43 | 2.34 | <0.01 | -1.36 | 2.20 | -2.12 | 0.98 | -0.73 | 3.22 |
| cGHD pMRI (32) | -2.92 | 3.11 | <0.01 | -2.76 | 2.49 | -3.94 | 1.03 | -1.84 | 5.11 |
| cGHD nMRI (161) | -2.27 | 2.65 | <0.01 | -2.16 | 2.24 | -3.10 | 0.85 | -1.46 | 3.64 |
| pGHD (116) | -1.67 | 2.72 | <0.01 | -1.75 | 2.47 | -3.11 | 1.24 | -0.96 | 4.10 |

TS: Turner syndrome; SGA: Small for gestational age; cGHD: complete growth hormone deficiency; pMRI: pathological magnetic resonance imaging; nMRI: normal MRI; pGHD: partial GHD; SoT: Start of Treatment; EOt: End of Treatment. In bold: significant p-values.

Treatment administration and safety

Mean dosages of rhGH were at the lower end (or even slightly below) for TS girls (0.042-0.046), at the higher end for children with a partial or complete GH deficiency (0.032-0.035), and slightly above for children born SGA (0.038-0.039) of the recommended rhGH dosages for each condition (0.045-0.05, 0.025-0.035 and 0.035, respectively).

Not every child used the EasypodTM device and rhGH was not administered with 100% adherence in some cases. Irregular therapy administration was observed in 2 (7.4%) patients with TS, 5 (3.3%) with SGA, 9 (5.6%) with cGHD nMRI, 3 (8.1%) with cGHD pMRI and 15 (12.3%) with pGHD.

Only one child out of 152 (0.66%) belonging to the SGA group reported local slight pain at the injection site as adverse event (AE). No other AEs were reported in any of the other groups. Therefore, the overall reported prevalence of AEs was 1 out of 504 (0.2%).

The administration of rhGH for Turner syndrome was 7 days a week in every patient. EasypodTM was the device used in 81.5% of cases. Self-administration was recorded in 48.1% of patients. Two patients (7.4%) did not have complete adherence, one of them only occasionally and the other with a frequency higher than once per month. No problems with the administration technique were recorded.

In 139 (91.4%) of SGA patients, the administration of rhGH was 7 days a week. EasypodTM was the device used in 129 (84.8%) of cases for GH delivery. Self-administration was observed in 77 (51.0%) of patients. Five patients (3.3%) failed to follow the correct timely administration pattern; four of them occasionally and for the other one there was no concrete information. One patient had problems learning how to manage

the EasypodTM device; the device had to be replaced on three occasions, and the patient was able to make it work properly thereafter.

In GHD, the administration of rhGH was 7 days a week in 306 (94.7%) of the patients. EasypodTM was the device used in 290 (89.7%) of cases for rhGH delivery. Self-administration was observed in 246 (76.3%) of patients. Twenty-seven patients (8.4%) did not have 100% adherence: 20 of them did not receive rhGH only occasionally, 3 of them with a frequency higher than 1 time per week, 2 of them higher than 1 time per month, and no specific data were available for another 2 children (not on EasypodTM). There were 6 patients reporting small difficulties that were easily solved at the beginning of learning the administration technique.

Factors influencing the height velocity

In order to determine the parameters that could influence the height velocity in the first year of treatment, we first assessed its correlation with any of the variables at baseline. Only variables with a p-value <0.1 in the correlation with the dependent variable height velocity at EOt were chosen for the regression analyses: weight (kg), age (yr.), bone age delay (yr.), height prognosis (SDS), height prognosis (cm), height (cm), height minus target height (cm), target height (SDS), baseline height velocity (SDS), birth length (SDS), bone age (yr.), birth length (cm), birth weight (gr), weight (SDS), birth weight (SDS) and IGFBP-3 (ng/ml).

Variables that showed independent association with height velocity at EOt in the regression analysis ($R^2 = 0.511$) were target height in SDS (B coefficient: 0.405; $p=0.02$), bone age delay in years (B: 0.253; $p=0.002$), baseline height velocity in SDS (B: 0.164; $p=0.002$) and height prognosis in cm (B: 0.018; $p<0.001$).

Table 4. Bone age delay (bone age minus chronological age) (years) in males and females and height for bone age (SDS) for every condition before and after 1-year treatment with rhGH.

| BONE AGE DELAY MALES (years) | Mean | | | Median | | P25 | | P75 | |
|---|-------------|------------|----------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Condition (n) | SoT | EoT | p | SoT | EoT | SoT | EoT | SoT | EoT |
| TS (0) | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| SGA (72) | -2.04 | -2.05 | 0.93 | -2.06 | -2.10 | -2.68 | -2.60 | -1.41 | -1.34 |
| cGHD pMRI | -2.20 | -2.31 | 0.50 | -2.07 | -2.33 | -2.61 | -3.17 | -1.59 | -1.40 |
| cGHD nMRI (99) | -2.86 | -2.32 | <0.01 | -2.57 | -2.08 | -3.39 | -2.90 | -1.90 | -1.42 |
| pGHD (63) | -2.04 | -1.91 | 0.43 | -1.89 | -1.83 | -3.27 | -2.50 | -1.05 | -1.17 |
| BONE AGE DELAY FEMALES (years) | Mean | | | Median | | P25 | | P75 | |
| Condition (n) | SoT | EoT | p | SoT | EoT | SoT | EoT | SoT | EoT |
| TS (28) | -1.41 | -1.63 | 0.87 | -1.55 | -1.21 | -2.52 | -2.42 | -0.90 | -0.52 |
| SGA (76) | -1.43 | -1.83 | <0.01 | -1.46 | -1.92 | -2.25 | -2.52 | -0.66 | -1.02 |
| cGHD pMRI (14) | -2.79 | -2.19 | 0.08 | -2.69 | -1.92 | -4.06 | -3.43 | -1.57 | -1.01 |
| cGHD nMRI (58) | -1.93 | -1.72 | 0.13 | -1.88 | -1.79 | -2.57 | -2.35 | -1.24 | -1.06 |
| pGHD (40) | -1.09 | -1.06 | 0.86 | -1.16 | -1.24 | -1.99 | -1.73 | -0.22 | -0.22 |
| HEIGHT FOR BONE AGE (SDS) | Mean | | | Median | | P25 | | P75 | |
| Condition (n) | SoT | EoT | p | SoT | EoT | SoT | EoT | SoT | EoT |
| TS (28) | -0.81 | -0.90 | 0.77 | -1.33 | -1.02 | -2.12 | -2.26 | 0.24 | 0.36 |
| SGA (146) | -0.82 | -0.70 | 0.32 | -1.08 | -0.88 | -1.86 | -1.76 | 0.18 | 0.12 |
| cGHD pMRI (34) | -0.57 | -0.12 | 0.05 | -0.75 | -0.40 | -1.59 | -1.26 | 0.17 | 0.55 |
| cGHD nMRI (156) | -0.65 | -0.51 | 0.13 | -0.78 | -0.60 | -1.46 | -1.24 | -0.11 | 0.08 |
| pGHD (102) | -0.94 | -0.65 | 0.08 | -1.17 | -0.57 | -1.92 | -1.46 | -0.16 | 0.06 |

TS: Turner syndrome; SGA: Small for gestational age; cGHD: complete growth hormone deficiency; pMRI: pathological magnetic resonance imaging; nMRI: normal MRI; pGHD: partial GHD; SoT: Start of Treatment; EoT: End of Treatment. In bold: significant p-values.

Discussion

In GH deficiency, TS and SGA, the height velocity in the first year of rhGH treatment is a common factor for treatment response prediction. Hence, it was important to identify the possible variables associated with the velocity of growth during the first year of treatment with rhGH in previously GH-naïve children with short stature. The current study identified target height, delay in bone age and previous HV, as variables influencing on the HV value.

Mean chronological age was higher in the different GHD groups (11.5 yrs. in cGHD pMRI, 12 yrs. in cGHD nMRI and 12.4 yrs. in pGHD) than in the TS (8.3 yrs.) and the SGA (8.6 yrs.) groups, and this was also observed in a previous study conducted in Spanish children prior to rhGH treatment ⁽²⁴⁾. In fact, the mean chronological ages observed after one year of treatment agree with those observed at diagnosis in the mentioned study, in a naïve population at start of treatment, which were 9.9, 10.5 and 10.7 years in the cGHD pMRI, cGHD nMRI and pGHD groups, respectively, 7.0 in the TS group and 7.1 in the SGA group.

Table 5. Final height prognosis (SDS) in children with bone age >6 years for every condition before and after 1-year treatment with rh-GH.

| Condition (n) | Mean | | | Median | | P25 | | P75 | |
|-----------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | SoT | EoT | p | SoT | EoT | SoT | EoT | SoT | EoT |
| TS (18) | -2.39 | -2.34 | 0.42 | -2.62 | -2.33 | -2.93 | -3.11 | -1.76 | -1.34 |
| SGA (87) | -2.14 | -1.88 | 0.07 | -2.33 | -2.01 | -2.92 | -2.83 | -1.28 | -1.11 |
| cGHD pMRI (26) | -1.75 | -0.76 | <0.01 | -1.80 | -1.13 | -2.33 | -1.84 | -1.12 | 0.15 |
| cGHD nMRI (144) | -1.44 | -0.99 | <0.01 | -1.50 | -1.15 | -2.25 | -1.76 | -0.79 | -0.35 |
| pGHD (93) | -1.55 | -0.93 | <0.01 | -1.54 | -0.94 | -2.26 | -1.99 | -0.79 | -0.19 |

TS: Turner syndrome; SGA: Small for gestational age; cGHD: complete growth hormone deficiency; pMRI: pathological magnetic resonance imaging; nMRI: normal MRI; pGHD: partial GHD; SoT: Start of Treatment; EoT: End of Treatment. In bold: significant p-values.

Table 6. Mean IGF-1 (ng/mL) and IGFBP-3 (ng/mL) of Tanner stage I children with every condition before and after 1-year treatment with rhGH compared to Tanner stage I adjusted reference value (192 ng/mL for IGF-1 and 3.8 ng/mL for IGFBP-3; Immulite 2000).

| IGF-1 (ng/mL) | Males | | | | | Females | | | | |
|---------------|-------|-------|---------|-------|---------|---------|-------|---------|-------|---------|
| Condition | n | SoT | p-value | EoT | p-value | n | SoT | p-value | EoT | p-value |
| TS | 0 | NA | NA | NA | NA | 22 | 119.9 | <0.01 | 237.8 | 0.316 |
| SGA | 54 | 132.5 | <0.01 | 226.2 | 0.03 | 44 | 121.8 | <0.01 | 242.6 | 0.002 |
| cGHD pMRI | 7 | 78.83 | <0.01 | 179.9 | 0.85 | 6 | 80.0 | <0.01 | 170.9 | 0.342 |
| cGHD nMRI | 53 | 126.7 | <0.01 | 270.5 | 0.03 | 17 | 135.5 | 0.09 | 254.7 | 0.219 |
| pGHD | 26 | 123.7 | <0.01 | 272.1 | <0.01 | 8 | 91.6 | <0.01 | 198.0 | 0.800 |

| IGFBP-3 (ng/mL) | Males | | | | | Females | | | | |
|-----------------|-------|------|---------|------|---------|---------|------|---------|------|---------|
| Condition | n | SoT | p-value | EoT | p-value | n | SoT | p-value | EoT | p-value |
| TS | 0 | NA | NA | NA | NA | 18 | 3.24 | 0.06 | 4.81 | <0.01 |
| SGA | 34 | 3.28 | <0.01 | 4.18 | 0.03 | 23 | 3.05 | <0.01 | 4.14 | 0.22 |
| cGHD pMRI | 8 | 2.53 | 0.03 | 3.12 | 0.14 | 5 | 2.34 | 0.04 | 3.76 | 0.91 |
| cGHD nMRI | 22 | 3.29 | 0.02 | 4.49 | 0.01 | 11 | 3.61 | 0.69 | 3.72 | 0.81 |
| pGHD | 22 | 3.28 | 0.03 | 4.71 | <0.01 | 7 | 2.34 | <0.01 | 3.73 | 0.79 |

TS: Turner syndrome; SGA: Small for gestational age; cGHD: complete growth hormone deficiency; pMRI: pathological magnetic resonance imaging; nMRI: normal MRI; pGHD: partial GHD; SoT: Start of Treatment; EoT: End of Treatment. p-value of the comparison with Tanner stage I adjusted reference value. In bold: significant p-values.

As expected, birth weight and length were especially under standard values in children born SGA, since SGA is defined as birth weight and/or length at least 2 standard deviations below the mean for gestational

age (≤ -2 SD)⁽²⁵⁾. In SGA children, who had a mean age of 8.6 years, height velocity (SDS) increased significantly ($p < 0.01$) from baseline (-1.43) to 1 yr. of rhGH treatment (2.34), in agreement with data from a pre-

vious study in Spanish SGA children ⁽²⁶⁾. In the mentioned study, mean height velocity increased from slightly above 5 cm/yr. to almost 8 cm/yr. after 1-yr. of GH treatment, with about 90% of patients showing height velocity above the 50th percentile. Height velocity 50th percentile is 5.5 cm/yr. in boys and slightly below in girls in the 8 year-old children population ⁽¹⁹⁾. The efficacy of GH treatment in increasing height velocity has also been observed in children population of other countries. In the study by Tanaka et al. conducted in Japanese SGA children in Tanner stage I ⁽²⁷⁾, HV increased remarkably one year after starting rhGH treatment in both dose treatment groups (0.033 and 0.067 mg/Kg/day). Mean height (SDS) of SGA children also increased significantly ($p<0.01$) from -3.14 to -2.44 after one year of rhGH treatment, in agreement with data from the study by Tanaka et al., in which, mean height (SDS) improved from -3.5 to -3.0 in the 0.033mg/Kg/day dose group, and from -3.4 to -2.5 in the 0.067 mg/Kg/day group, after one year of rhGH treatment. Although there has been some concern that GH treatment might accelerate the onset of puberty, Tanaka et al. did not observe a correlation between GH treatment and onset of puberty for children with SGA short stature ⁽²⁷⁾. This finding would agree with our study data showing overall no change in bone age. The study by Kim et al. ⁽²⁸⁾ also showed that rhGH treatment had no effect on BA advancement, suggesting that rhGH treatment might lead to improved final height without inducing advanced bone maturation. In our study, bone age delay was less intense in females than in males.

Regarding height for bone age, only the group of children with the most severe GH deficiency (complete GH deficiency and abnormal MRI) showed a significant improvement ($p=0.05$), since these children have very delayed initial bone age.

Girls with TS also showed a significant ($p<0.01$) increase in HV at one year of rhGH treatment since baseline, as shown in previous studies ⁽²⁹⁻³¹⁾. In the study by Clayton et al. ⁽³¹⁾, TS girls from 14 different countries had a median basal height velocity of 4 cm/year, which increased to 7.2 cm/yr. over the first year of GH treatment.

The increase in height velocity was significant ($p<0.01$) after 1-yr. treatment in all three modalities of GHD. Data from a previous Spanish study ⁽²⁶⁾ showed an increase in mean height velocity in GHD children from slightly above 4 cm/yr. to almost 9 cm/yr. after one year, which was significant in 92.6% of GHD children. Similarly, in the aforementioned international study ⁽³¹⁾, the height velocity in GHD children increased from a median baseline of 4 cm/year to 8.5 cm over the first year of GH treatment. In our study, although at baseline children with cGHD and pathological MRI were shorter than those with normal MRI, they showed better catch up growth with an increase in height velocity

(SDS) of 6.03, as compared to 4.92 in those with normal MRI.

Since target height is predicted based on the parents' height ⁽³²⁾, it is interesting to note that the mean target height SDS was below 0 in all the groups, which implies short stature of the parents, and thus, it might suggest a strong genetic background affecting the stature in the children of our study. However, in case of short parents, malnutrition or other nonhereditary events occurring in early childhood may account for their shortness but will not impair the genetic potential for their offspring, and thus, the Tanner formula for predicting target height might not be the most adequate, since it may underestimate target height by an error of 6 cm ⁽³³⁾.

Individual responses to GH treatment could be variable ⁽³⁴⁾, and patients may be divided into high, average and low responders, with recommendations suggesting to stop treatment after one year in these latter ones ⁽³⁵⁾. Bakker et al. constructed curves of response to rhGH during the first year of treatment plotting HV as a factor of age at baseline and proposed that HV below the mean -1SD on these plots be considered a poor response ⁽³⁶⁾.

IGF-I and IGFBP3 may be used as markers of sensitivity to GH treatment (31, 34). In previous studies, the median serum IGF-I, as well as IGFBP3, increased significantly ($p<0.001$) already at 1 month of rhGH treatment and remained elevated during rhGH therapy ^(37, 38), and the percent increase in the IGF-I level after 1 month of GH treatment, as well as after one year of treatment, showed a significant positive correlation with that of the GH-induced improvement in the percent increase in height velocity during one year of GH therapy ^(27, 38). Furthermore, polymorphisms in IGFBP3 gene have been shown to be associated with first-year growth response to GH treatment in GHD and TS children ⁽³¹⁾.

In the current study, after one year of rhGH treatment, IGF-I and IGFBP3 values had increased from significantly below RVs to RV levels or from close to RV levels to significantly above them in every condition, except in cGHD nMRI females, in which levels were similar to RVs at baseline and stayed the same after 1-yr. of GH treatment. Children with cGHD nMRI showed a significant ($p<0.01$) increase in HV and in height at 1-yr. treatment (i.e. a significant response).

Target height (SD), bone age delay (yrs.), baseline height velocity (SDS) and height prognosis (cm) were independently associated to height velocity at the end of 1-yr. rhGH treatment. However, the determination coefficient was only 0.511, which means that the best model we were able to build could only explain half of the ultimate variability of height velocity at EoT after one year of rhGH treatment, which is consistent with a

similar model developed by Ranke et al. ⁽³⁹⁾. Regarding the remaining variability, on one hand, groups were heterogeneous and, on the other, we still do not completely understand the mechanisms of responsiveness.

rhGH treatment at recommended doses is fairly safe. It was discontinued in a very low percentage of patients and only one child (0.2%) referred an AE associated to treatment, which was just slight local pain related to the injection. In previous studies, other AEs have been shown due to high-dose rhGH ⁽²⁷⁾.

Although the study has the limitations of every retrospective study, including incomplete or missing documentation and/or absent information, it assesses the outcomes of a large number of children (504) on first-year rhGH treatment, providing valuable and extensive information on such treatment. This group of patients might be useful to compare groups from future studies where treatment adherence may be objectively measured with an appropriate rhGH administration device.

In conclusion, treatment with rhGH of TS, SGA and GHD patients was highly efficient in the first year, as shown by the different growth-related outcomes. In addition, treatment response had a direct translation into biomarkers values. Results are quite impressive regarding the efficacy of treatment on the height gain attained in the first year, and offer hope in terms of the ultimate height in adulthood. Only one single local AE was reported during the first year of treatment with rhGH.

Conflicts of interest

M^a Dolores Rodríguez Arnao received grants from Merck and NovoNordisk, speaker honoraria from Sandoz, and traveling funds from Merck, NovoNordisk, Pfizer and Sandoz. Ignacio Díez received grants from SEEP, is member of Consejo Asesor Cribado Neonatal, and received traveling funds from Merck. Amparo Rodríguez received advisory honoraria from Merck. Julia Otero is a Merck employee. The remaining authors declare no potential conflicts of interest related to this article

Acknowledgements

We want to show our gratitude to Patricia Santagueda for her help with the statistical analyses and Almudena Pardo Mateos for writing assistance. The DATAC study has been sponsored by Merck Serono.

References

1. Somatropin SPC. US Food and Drug Administration (FDA); [updated 08/04/2011; cited 2013 October 1st]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm237839.htm>.
2. Franklin SL, Geffner ME. Growth hormone: the expansion of available products and indications. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58:1141-65.
3. Dahlgren J. Easypod: a new electronic injection device for growth hormone. *Expert Rev Med Devices*. 2008;5:297-304.
4. Bozzola M, Colle M, Halldin-Stenlid M, Larroque S, Zignani M, easypod survey study g. Treatment adherence with the easypod growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents. *BMC Endocr Disord*. 2011;11:4.
5. Hartmann K, Ittner J, Muller-Rossberg E, Schoenau E, Stephan R, Ullrich KP, et al. Growth hormone treatment adherence in prepubertal and pubertal children with different growth disorders. *Horm Res Paediatr*. 2013;80:1-5.
6. Allen DB. Clinical review: Lessons learned from the hGH era. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3042-7.
7. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:573-9.
8. Bernasconi S, Arrigo T, Wasniewski M, Ghizzoni L, Ruggeri C, Di Pasquale G, et al. Long-term results with growth hormone therapy in idiopathic hypopituitarism. *Horm Res*. 2000;53 Suppl 1:55-9.
9. Ranke MB. New paradigms for growth hormone treatment in the 21st century: prediction models. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 6:1365-9.
10. Saenger P. A lifetime of growth hormone deficiency: a US pediatric perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 Suppl 6:1337-42.
11. Wetterau L, Cohen P. New paradigms for growth hormone therapy in children. *Horm Res*. 2000;53 Suppl 3:31-6.
12. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence

- of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4649-54.
13. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5197-204.
14. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1119-25.
15. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwinska A, Okopien B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep.* 2007;59:500-16.
16. Poduval A, Saenger P. Safety and efficacy of growth hormone treatment in small for gestational age children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:376-82.
17. Simon D, Leger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:525-37.
18. Carrascosa A, Audi L, Fernandez-Cancio M, Yeste D, Gussinye M, Albisu MA, et al. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation. *Horm Res Paediatr.* 2011;75:106-14.
19. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Bilbao: Fundación Faustino Orbegozo. 2002:1-31.
20. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
21. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* 1952;40:423-41.
22. Flor-Cisneros A, Roemmich JN, Rogol AD, Baron J. Bone age and onset of puberty in normal boys. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:202-6.
23. Argente J, Barrios V, Pozo J, Munoz MT, Hervás F, Stene M, et al. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age- and sex-related changes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1522-8.
24. Rodríguez Arnao MD, Sánchez AR, García-Rey C, Arroyo Díez FJ, Estrada RC, Cuartero BG, et al. The DATA study: a new growth database. Description of the epidemiology, diagnosis and therapeutic attitude in a group of Spanish children with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:1201-8.
25. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics.* 2003;111:1253-61.
26. Lavaredas A, de la Puerta R, Álvarez Del Vayo C. Programme review of somatropin deficit in pediatrics at the Hospital Universitario Virgen del Rocío. *Fam Hosp.* 2013;37:161-5.
27. Tanaka T, Yokoya S, Fujieda K, Seino Y, Tada H, Mishina J, et al. Efficacy and Safety of Up to 8 Years of Long-term Growth Hormone Treatment in Short Children Born Small for Gestational Age in Japan: Analysis of the Subpopulation According to the Japanese Guideline. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2012;21:57-68.
28. Kim HS, Yang SW, Yoo HW, Suh BK, Ko CW, Chung WY, et al. Efficacy of short-term growth hormone treatment in prepubertal children with idiopathic short stature. *Yonsei Med J.* 2014;55:53-60.
29. Wasniewska M, De Luca F, Bergamaschi R, Guarneri MP, Mazzanti L, Matarazzo P, et al. Early treatment with GH alone in Turner syndrome: prepubertal catch-up growth and waning effect. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:567-72.
30. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Nandy M, Maskati GB. Growth hormone in turner syndrome. *Indian Pediatr.* 2006;43:236-40.
31. Clayton P, Chatelain P, Tato L, Yoo HW, Ambler GR, Belgorosky A, et al. A pharmacogenomic approach to the treatment of children with GH deficiency or Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:277-89.
32. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years

- allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*. 1970;45:755-62.
33. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Target height as predicted by parental heights in a population-based study. *Pediatr Res*. 1998;44:563-71.
 34. Stevens A, Clayton P, Tato L, Yoo HW, Rodriguez-Arnan MD, Skorodok J, et al. Pharmacogenomics of insulin-like growth factor-I generation during GH treatment in children with GH deficiency or Turner syndrome. *Pharmacogenomics J*. 2014;14:54-62.
 35. Kaspers S, Ranke MB, Han D, Loftus J, Wollmann H, Lindberg A, et al. Implications of a data-driven approach to treatment with growth hormone in children with growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:237-49.
 36. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:352-7.
 37. Lu W, Shen S, Luo X, Gong C, Gu X, Li Y, et al. Comparative evaluation of short-term biomarker response to treatment for growth hormone deficiency in Chinese children with growth hormone deficiency born small for or appropriate for gestational age: a randomized phase IV open-label study. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4:41-9.
 38. Kawai N, Kanzaki S, Takano-Watou S, Tada C, Yamanaka Y, Miyata T, et al. Serum free insulin-like growth factor I (IGF-I), total IGF-I, and IGF-binding protein-3 concentrations in normal children and children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:82-9.
 39. Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: analysis of the database from KIGS, the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Acta Paediatr Suppl*. 1994;406:18-23.

Niveles de vitamina D y factores de riesgo asociados en recién nacidos sanos de Mallorca

Vitamin D levels and associated risk factors in healthy newborns from Majorca

Diego De Sotto Esteban¹, Beatrice Ursina Bëinbrech², Laia Ferrés Ramis¹, Paula Torbado Oliver³, Aina María Yáñez Juan⁴

¹Pediatría. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, Illes Balears

²Pediatría. Hospital de Manacor. Manacor, Illes Balears

³Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, Illes Balears

⁴IDISPA. Instituto Investigación Palma. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, Illes Balears

Resumen

Introducción: El interés por la deficiencia de vitamina D está reapareciendo a nivel mundial, tanto por el resurgimiento de la patología clásica originada por su deficiencia como por su implicación emergente en una gran variedad de enfermedades. El objetivo de nuestro trabajo es determinar los niveles de vitamina D de los recién nacidos de nuestro entorno y evaluar la asociación entre déficit de vitamina D y factores clínicos y sociodemográficos.

Población y métodos: Estudio transversal de recién nacidos sanos a término en dos hospitales de Mallorca: Hospital Son Espases y Hospital de Manacor. Se reclutaron un total de 166 neonatos con distribución por etnia superponible a la existente en nuestra población. A las 48 horas de vida se determinaron los niveles de 25-hidroxivitamina D y paratohormona y se recogieron datos sociodemográficos y clínicos además de la pigmentación cutánea materna, suplementación con vitamina D, horas de exposición solar y el origen étnico. En una submuestra (Hospital Son Espases) se administró el test Garabedian para determinar la ingesta de Vitamina D y calcio de la madre durante el embarazo.

Resultados: Un 60,8% de los niños presentaron deficiencia de vitamina D (< 20 ng/mL o 50 nmol/L), siendo un 34,3% si consideramos como punto de corte los 15 ng/mL (37,5 nmol/L). La deficiencia fue significativamente mayor la población de origen árabe así como si existía falta de suplementación materna durante la gestación, menor exposición solar o mayor pigmentación cutánea.

Conclusiones: La deficiencia de vitamina D en recién nacidos de nuestro entorno es elevada siendo mayor en la población de origen árabe. La suplementación de las gestantes con vitamina D es prácticamente nula.

Palabras clave: vitamina D, neonato, deficiencia

Abstract

Introduction: The interest in vitamin D deficiency is increasing worldwide, not only because of the reappearance of classical pathology caused by vitamin deficiency but also for its emerging involvement in a variety of diseases. The aim of our study was to determine the levels of vitamin D in newborns in our setting and to identify clinical and sociodemographic factors related to vitamin D deficiency.

Population and methods: transversal study of healthy term infants at two Majorca Hospitals (Manacor and Son Espases). A total of 166 newborns were recruited with similar distribution of ethnic origin as our general population. Levels of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone were determined at 48 hours of life and descriptive and specific data regarding the status

Correspondencia:

Diego De Sotto Esteban
Pediatría, Hospital Universitari Son Espases
Ctra. Valldemosa 79, Palma
07010, Palma de Mallorca, Illes Balears
E-mail: diego.desotto@ssib.es
E-mail: sottomartin@gmail.com

of vitamin D were collected including maternal skin pigmentation, vitamin D supplementation, hours of sun exposure and ethnicity. In a subsample (Son Espases) Garabedian test was administered to determine the intake of vitamin D and calcium from the mother during pregnancy.

Results: Vitamin D deficiency was present in 60.8% of children (<20 ng/mL or 50 nmol/L), and a 34.3 % if we consider as a cutoff of 15 ng/mL (37,5 nmol/L). The deficiency was significantly higher in the Arab origin population and whether there was lack of maternal supplementation during pregnancy, lower sun exposure or increased skin pigmentation.

Conclusions: Vitamin D deficiency in newborns of our environment is high, particularly in the population of Arab origin. Vitamin D supplementation in pregnant is very low.

Keys Words: *vitamin D, newborn, deficiency*

Introducción

El interés por la vitamina D ha resurgido por un doble motivo ⁽¹⁾: por un lado la reaparición de la patología clásica provocada por su deficiencia (raquitismo y osteomalacia) y, por otro, la presencia cada vez más sólida de evidencias sobre su función en el mantenimiento de la inmunidad innata y su papel en la prevención de ciertas enfermedades como diabetes, cáncer, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares así como con mayor mortalidad de cualquier tipo ⁽²⁻⁵⁾.

Existe una tendencia mundial a la caída de los niveles de vitamina D en los últimos diez o veinte años que afecta a todos los grupos de edad, todas las razas y a ambos sexos ^(1, 6). Las mujeres gestantes y lactantes y sus hijos se consideran grupos de alto riesgo de deficiencia de vitamina D. Los niveles de vitamina D durante la gestación son fundamentales para la salud esquelética y extraesquelética de la madre pero también del recién nacido ⁽⁷⁻¹²⁾. En 2010 el Institute of Medicine (IOM) estableció en 600 UI /día la ingesta adecuada de vitamina D durante el embarazo y lactancia ⁽¹³⁾, recomendaciones que también han hecho las principales asociaciones y organizaciones nacionales e internacionales entre ellas la Asociación Española de Pediatría ⁽³⁾, aunque algunas como el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría ha sugerido dosis mayores ⁽¹⁴⁾.

El estatus de Vitamina D en un recién nacido se correlaciona bien con los niveles de vitamina D en la madre ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. La deficiencia de vitamina D en el neonato puede causar una disminución del nivel de calcio en el período neonatal inmediato ⁽¹⁹⁾. Aunque durante años se ha considerado que la deficiencia clásica de vitamina se

presentaba como raquitismo entre los 6 meses y dos años, existen actualmente datos para mostrar que la hipovitaminosis D en los primeros meses de vida se manifiesta con hipocalcemia que puede llegar a ser sintomática; se han descrito incluso formas graves de presentación neonatal (convulsiones, raquitismo congénito...) secundarias a deficiencia materna de vitamina D ^(19,20). Está incluso ya descrito un patrón de raquitismo fetal en hijos de madres deficientes de vitamina D ⁽²¹⁾. Además de los efectos sobre el calcio y el esqueleto que la deficiencia de la vitamina D durante la gestación puede producir en el recién nacido, tenemos cada vez más datos que apoyan su relación con una mayor incidencia de infecciones durante la infancia ⁽²²⁻²⁴⁾ y se ha abierto un interesante campo de estudio en la implicación de la deficiencia crónica de la misma con el riesgo futuro de algunos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, desarrollo cognitivo y enfermedades inmunológicas –autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, atopia, etc ⁽²⁵⁻²⁹⁾.

El mejor indicador del estado de vitamina D es la concentración plasmática de 25 (OH) D; esta tiene una vida media corta, entre 2-3 semanas. La mayoría de autores están de acuerdo en hablar de deficiencia de vitamina D cuando existen unos niveles inferiores a 20 ng/ml, insuficiencia entre 20-30 ng/ml y suficiencia por encima de 20 ng/mL ⁽³⁰⁾. El tema del valor umbral para definir la deficiencia de vitamina D no está ni mucho menos cerrado existiendo otras propuestas en la literatura así como una tendencia a considerar cada vez más valores inferiores para hablar de deficiencia ^(30, 31).

Centrándonos específicamente en los valores de vitamina D en el período neonatal y la lactancia los factores que pueden traducirse en unos valores más bajos de la misma (reflejando el hecho de que en el ser humano su principal fuente es la síntesis cutánea por la acción de la radiación ultravioleta B) implican la latitud y altitud geográfica, la estación del año, la contaminación ambiental, el grado de pigmentación cutánea, la vestimenta (unida en muchos casos a factores culturales, sociales y religiosos), la duración y horario de exposición solar, el uso de cremas protectoras, la ingesta dietética materna de calcio y vitamina D, la ausencia de suplementos de vitamina D durante la gestación y, posteriormente, la lactancia materna sin suplementos adecuados de vitamina D ^(1, 2, 6-9, 32, 33).

Con todos estos datos queda patente la necesidad de conocer si en las gestantes y recién nacidos de nuestro medio se reproduce la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D que está quedando cada vez más reflejados en los datos publicados ^(10, 16, 34) incluso en nuestro propio país como se mostrado muy recientemente ⁽³⁵⁾.

Nuestro estudio tuvo por tanto como objetivo cuantificar la deficiencia de vitamina D y los factores asocia-

dos en una muestra representativa de recién nacidos de nuestro medio.

Población y métodos

Estudio transversal realizado entre los meses de marzo de 2013 y marzo del 2014 en los hospitales de Manacor y Son Espases de Mallorca (Islas Baleares, España, latitud norte 39,5°).

Población

Se incluyeron aquellos recién nacidos a término sanos (incluyendo ausencia de sospecha de enfermedad sindrómica) de peso adecuado con puntuación de Apgar al primer minuto >7 fruto de gestaciones sin patología cuyas madres se encontraban entre los 20 y 40 años de edad, residían habitualmente en Mallorca y no presentaban ninguna enfermedad crónica. La captación se realizaba de forma consecutiva por los investigadores de este estudio (pediatras y enfermeras) en su jornada laboral en determinados días en función de la presión asistencial. Tras el nacimiento se informaba a los padres del estudio y si aceptaban participar se procedía a la recogida de datos y determinación de los niveles de 25 hidroxi-vitamina D y paratohormona (PTH) tras cumplir las 48 horas de vida coincidiendo con el cribado de las metabopatías.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de ética de las Islas Baleares (Nº IB 1833/12) y se obtuvo el consentimiento informado de los padres para la inclusión en el estudio.

Datos descriptivos y antropométricos

Durante las primeras 48 horas de vida del recién nacido se administró un cuestionario a los padres en el que se recogieron los datos de origen racial/ étnico, edad gestacional, antropometría al nacimiento y estimación de ingesta materna de calcio y vitamina D así como de exposición solar. Las mediciones antropométricas que se realizaron fueron: longitud con tallímetro metálico con discriminación de un milímetro (extensión completa con la cabeza con los ojos mirando en posición vertical y los pies en ángulo recto), peso con báscula pesa-bebés con discriminación de 10 gramos con el niño desnudo y perímetro cefálico con cinta métrica no extensible. La evaluación de la ingesta diaria de calcio y vitamina D se estimó mediante el Cuestionario Nutricional de Garabedian (36) que estima la frecuencia de consumo semanal de los alimentos que lo contienen, preguntando sobre el último mes de gestación. La exposición solar se estimó preguntando si estaban más de 30 minutos diarios entre las 10 y 15 horas con al menos las manos y brazos descubiertos (nunca o casi nunca, unos pocos

minutos al día o más de 30 minutos al día). Asimismo se preguntaba si tomaban durante la gestación algún suplemento de vitamina D en alguna de sus formas. Se estableció el fototipo cutáneo (37) materno comparando con una escala visual, clasificándolo desde el fototipo 1 (piel muy clara, color blanco-lechoso, intensas quemaduras al exponerse al sol sin protección y casi nunca se broncean) hasta el fototipo 6 (pieles oscuras/negras, no se queman nunca con la exposición al sol).

Pruebas de laboratorio

La 25 hidroxi-vitamina D se determinó de forma centralizada en el laboratorio del hospital son Espases mediante quimioluminiscencia con el autoanalizador IDS-ISYS, sometido a controles de calidad externo e interno y con un coeficiente variación menor del 10%. La paratohormona (PTH) se determinó en el laboratorio de cada uno de los hospitales con idéntica técnica de quimioluminiscencia (autoanalizador cobas e411).

Se realizó extracción cumplidas las 48 horas de vida de 2 ml de sangre extra coincidiendo con el cribado de metabopatías que en nuestro medio se realiza mediante extracción venosa, las muestras se centrifugaron y se separó el suero para las determinaciones hormonales; en el caso de no poder realizarse inmediatamente, las muestras para vitamina D se conservaron tal cual y las de PTH congeladas.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar y las variables cualitativas en forma frecuencias absolutas y porcentajes. El análisis de las diferencias entre poblaciones para los parámetros cuantitativos se hizo mediante test t de Student al seguir una distribución normal y realizarse comparaciones entre dos grupos. Para evaluar las diferencias entre variables cualitativas se utilizó el test de chi al cuadrado de Pearson.

Se ajustó un modelo de regresión logística binaria para evaluar el efecto independiente de las diferentes variables asociadas a la deficiencia de vitamina D.

Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas cuando la p fue menor de 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa Stata v11.0.

Resultados

Aceptaron participar en el estudio un total de 166 familias de las 175 que fueron invitadas (tasa de participación del 95%). Se incluyeron a un total de 166 re-

cién nacidos a término sanos (55,8 % varones) de manera uniforme a lo largo del año (35 recién nacidos el primer trimestre, 48 el segundo trimestre, 41 el tercer trimestre y 19 el cuarto trimestre), correspondiendo 115 al hospital de Manacor y 51 a Son Espases, sin diferencias en las características poblacionales entre ellos salvo mayor número de población árabe en el área de Manacor. Más concretamente la distribución por origen étnico fue 63,6% caucásicos, 13,9% árabes (14,4 % en el hospital de Manacor y 6% en el hospital de Son Espases), 1,2 % raza negra y un 21,2% de otros orígenes (mayoritariamente hispanoamericanos).

La edad gestacional media de la muestra fue de 39,46 semanas con un peso de 3.381 ± 443 g, longitud de $49,73 \pm 1,8$ cm y perímetro cefálico de $34,2 \pm 1,2$ cm.

La distribución del fototipo de piel materno (escala de Fitzpatrick) fue 4,8 % tipo 1, 35,2% tipo 2, 29,6 % tipo 3, 20,8 % tipo 4, 7,2 % tipo 5 y 2,4 % tipo 6. Un 87,3 % de las madres no tomaba suplementos de vitamina D durante la gestación y del resto sólo un 11,5 % lo hacía de forma regular y diaria. La ingesta materna estimada de calcio fue de $854,06 \pm 749,14$ miligramos y de vitamina D de $165,71 \pm 107,4$ UI al día.

Asimismo sólo un 17,9 % de las gestantes tenían exposición solar diaria en las horas del mediodía y un 42 % contestaba no hacerlo nunca en los últimos meses. Un 82,2 % de las madres habían iniciado alimentación con lactancia materna, un 3,1% alimentación mixta y un 14,7% con artificial.

Los niveles de 25 hidroxivitamin D a las 48 horas de vida fueron de $19,85 \pm 9,77$ ng/ml (rango 5-52) y los de paratohormona de $76,82 \pm 63,2$ pg/mL (2,5 -392,3), encontrándose una correlación negativa débil entre los mismos ($r^2 = -0,246$ con $p < 0,05$). Se analizaron los datos según dos valores de corte para definir la deficiencia de vitamina D: 20 ng/mL o 50 nmol/L (Tabla 1) y 15 ng/mL (Tabla 2); salvo que se especifica lo contrario los resultados se refieren a los dos puntos de corte. La deficiencia de vitamina D definida como un valor por debajo de 15 ng/mL se presentaba en un 34,3 % de los recién nacidos (aumentando hasta un 60,8% si consideramos el valor de 20 ng/mL). A pesar de realizarse la determinación de PTH con el mismo aparato comercial los valores de la misma fueron significativamente superiores en el hospital de Manacor ($83,7 \pm 72,6$ en Manacor vs $65,58 \pm 42,2$ pg/mL en Son Espases con $p < 0,05$); aunque el porcentaje de población árabe era algo superior en el primer centro no justificaba completamente la diferencia.

Asimismo la prevalencia de la deficiencia de vitamina D fue mayor de forma estadísticamente significativa en aquellos recién nacidos cuyas madres tenían la piel oscura, en las que habían tenido menor exposición solar y en las que no habían recibido suplementación

con vitamina D durante la gestación (sólo considerando el punto de corte de 15 ng/ml); no se encontró relación con la ingesta dietética materna de calcio ni de vitamina D (Tabla 3). La deficiencia de vitamina D se distribuyó de forma predecible a lo largo del año en relación con el nivel de insolación eficiente para su síntesis, es decir mejores niveles en los meses de verano aunque con las variables categorizadas sólo alcanzó la significación estadística cuando se utilizó 20 ng/ml como punto de corte (tabla 2). No se encontró correlación entre los niveles de vitamina D y la edad gestacional, peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento ni con la ingesta materna de calcio y vitamina D. Sí encontramos una correlación positiva significativa entre la ingesta de calcio materna y la longitud del recién nacido ($r=0,56$; $p < 0,05$).

En cuanto a la existencia de deficiencia por grupos étnicos ésta fue significativamente mayor en los árabes con respecto al resto de grupos (Tabla 1 y Tabla 3, OR ajustada al 95% de 10,06 con intervalo entre 1,01 y 100,16) .

Discusión

Nuestro estudio muestra un elevado porcentaje de deficiencia de vitamina D entre los recién nacidos sanos de nuestro entorno. Nuestros resultados con un 60,8% de los casos por debajo de 20 ng/mL (34,3% con valor dintel de 15 ng/mL) están en consonancia con la tendencia mundial de hipovitaminosis D descrita y son semejantes a otros publicados en nuestro medio⁽³⁵⁾. Desde que Chapuy⁽³⁸⁾ estableciera los dinteles para definir insuficiencia y deficiencia de vitamina D basándose en los puntos en los que la PTH comenzaba a elevarse, considerándose deficiencia cuando se situaban por debajo de 20 ng/ml e insuficiencia cuando se encontraban entre 20 y 30 ng/mL se han ido aportando cada vez más datos para apoyar estos valores. En la edad pediátrica no se ha encontrado este valor dintel de PTH aunque publicaciones recientes^(39, 40) señalan al igual que observamos en nuestro trabajo la existencia de una correlación significativa negativa entre PTH y vitamina D pero la dispersión de datos no han permitido definir un punto de corte.

Actualmente el valor recomendado por los principales paneles de expertos para hablar de deficiencia es el de 20 ng/mL⁽³⁰⁾, aunque seguimos encontrando estudios que utilizan el de 15⁽³¹⁾ e incluso 10 ng/mL⁽³²⁾. Creemos que todavía necesitamos muchos estudios para fortalecer la evidencia sobre el valor dintel para hablar de deficiencia de vitamina D en la infancia, más aún si pensamos estrictamente en el período neonatal o si se tuvieran en cuenta para la definición de deficiencia de vitamina D las acciones extraesqueléticas de la misma. Nosotros hemos preferido expresar nuestros resultados con los dos valores dintel de 15 y 20 ng/mL pues como piensan otros autores el nivel de

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas del recién nacido y de la madre según la presencia de déficit de vitamina D con niveles < 20 ng/mL (50 nmol/L).

| Características | Niveles normales de Vitamina D N=56 | Deficiencia de Vitamina D(<20 ng/mL) N=86 | Total N=142 |
|--|--|--|----------------|
| Semanas gestación (media±SD) | 39,34±1,25 | 39,53±1,145 | 39,46±1,15 |
| Peso (g) | 3362,6±419,9 | 3396,1±445,9 | 3381,9±443,8 |
| Longitud (cm) | 49,7±1,71 | 49,9±1,9 | 49,7±1,8 |
| PTH (pg/mL) | 65,7±55,6 | 87,3±69,6 | 76,8±63,2 |
| Sexo | | | |
| Niña | 25 (44,6%) | 40 (46,5%) | 65 (45,8%) |
| Niño | 31 (55,4%) | 46 (53,5%) | 77 (54,2%) |
| Etnia* | | | |
| Árabe | 1 (1,8%) | 19 (22,1%) | 20 (14,1%) |
| Otras | 55 (98,2%) | 67 (77,9%) | 122 (85,9%) |
| Pigmentación cutánea materna* (N=105) | | | |
| Clara | 35 (85,4%) | 37 (57,8%) | 72 (68,6%) |
| Oscura | 6 (14,6%) | 27 (42,2%) | 33 (31,4%) |
| Trimestre de nacimiento* | | | |
| Enero-marzo | 9 (16,1%) | 26 (29,9%) | 35 (24,5%) |
| Abril-junio | 12 (21,4%) | 36 (41,4%) | 48 (33,6%) |
| Julio-Septiembre | 29 (51,8%) | 12 (13,8%) | 41 (28,7%) |
| Octubre-Diciembre | 6 (10,7%) | 13 (14,9%) | 19 (13,3%) |
| Suplementación vitamina D madre | | | |
| No | 47 (83,9%) | 81 (94,2%) | 128 (89,6%) |
| Sí | 9 (16,1%) | 5 (5,8%) | 14 (10,4%) |
| ¿Tomaba el sol la madre? * N=139 | | | |
| Nunca o casi nunca | 15 (27,3%) | 45 (53,6%) | 60 (43,2%) |
| Unos minutos al día | 29 (52,7%) | 30 (35,7%) | 59 (42,4%) |
| Media hora o más | 11 (20,0%) | 9 (10,7%) | 20 (14,4%) |

*p<0,05.

deficiencia de vitamina D utilizando el punto de 20 ng/mL⁽³¹⁾ es demasiado elevado para ser razonable (nuestra muestra tenía sólo un 11,4% de casos con niveles inferior a 10 ng/mL).

Tenemos suficientes datos para confirmar que la deficiencia de vitamina D en todos los tramos de la edad pediátrica es también un problema en nuestro medio^(34, 41-46). Tal y como muestran nuestros resultados, incluso nuestra isla con un latitud entre 38° y 40° Norte cae en el “invierno de la vitamina D”. Asimismo los factores relacionados con la inmigración (en nuestro medio especialmente la de origen árabe) nos están afectando de similar forma a otras regiones. Es especialmente interesante comparar nuestros datos con los publicados recientemente por Ortigosa y cols en Cataluña⁽³⁴⁾ que incluso encuentran niveles de vitamina D inferiores a los nuestros si bien es verdad que tienen un importante porcentaje de población de origen indopakistaní no presente en nuestra población y

que el estudio se realizó en primavera. Dado que no tenemos datos concretos del grado de insolación durante el año del estudio hemos preferido agrupar los datos por trimestres; en los resultados objetivamos una relación entre los niveles de vitamina D a lo largo del año y los meses de verano con mayor efectividad de la radiación solar para la síntesis de vitamina D como era de esperar.

La ingesta dietética de vitamina D no es suficiente para mantener un adecuado estado nutricional de la misma, dependiendo los mismos fundamentalmente de la síntesis cutánea a través de la exposición a la radiación solar^(1,2). En este sentido en nuestro trabajo se apoyan estos datos al haber encontrado relación entre la deficiencia de vitamina D y la ausencia de suplementación materna con vitamina D, menor grado de exposición solar, época del año y mayor grado de pigmentación cutánea. En cuanto a la existencia de suplementación con vitamina D en las gestantes he-

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas del recién nacido y de la madre según la presencia de déficit de vitamina D con niveles < 15 ng/mL (37,5 nmol/L).

| Características | Niveles normales de Vitamina D N=93 | Deficiencia de Vitamina D(<15 ng/ml) N=49 | Total N=142 |
|--------------------------------------|--|--|----------------|
| Semanas de gestación (media±SD) | 39,5±1,2 | 39,5±1,1 | 39,5±1,1 |
| Peso (g) | 3.381±391 | 3.386±513 | 3.381±443 |
| Longitud (cm) | 49,8±1,8 | 49,7±1,9 | 49,7±1,8 |
| PTH (pg/mL) | 69,7±53,8 | 95,6±80,1 * | 76,8±63,2 |
| Sexo | | | |
| Niña | 42 (45,2%) | 23 (46,9%) | 65 (45,8%) |
| Niño | 51 (54,8%) | 26 (53,1%) | 77 (54,2%) |
| Etnia | | | |
| Árabe | 2 (2,2%) | 18 (36,7%)* | 20 (85,9%) |
| Otras | 91 (97,8%) | 31 (63,3%) | 122 (14,1%) |
| Pigmentación cutánea materna (N=105) | | | |
| Clara | 58 (85,3%) | 14 (37,8%) | 72 (68,6%) |
| Oscura | 10 (14,7%) | 23 (62,2%)* | 33 (31,4%) |
| Trimestre de nacimiento | | | |
| Enero-marzo | 22 (23,4%) | 13 (26,5%) | 35 (24,5%) |
| Abril-junio | 29 (30,9%) | 19 (38,8%) | 48 (33,6%) |
| Julio-Septiembre | 33 (35,1%) | 8 (16,3%) | 41 (28,7%) |
| Octubre-Diciembre | 10 (10,6%) | 9 (18,4%) | 19 (13,3%) |
| Suplementación vitamina D madre | | | |
| No | 80 (83,4%) | 48 (98,0%) | 128 (90,1%) |
| Sí | 13 (13,6%) | 1 (2,0%)* | 14 (9,9%) |
| ¿Tomaba el sol la madre? N=139 | | | |
| Nunca o casi nunca | 29 (31,9%) | 31 (64,6%) | 60(43,2%) |
| Unos minutos al día | 47 (51,6%) | 12 (25,0%) | 59 (42,4%) |
| Media hora o más | 15 (16,5%) | 5 (10,4%)* | 20 (14,4%) |

*p< 0,05

Tabla 3. Asociación entre diferentes variables y la presencia de déficit de vitamina D en el recién nacido. Modelo de regresión logística binaria (N=133).

| Características | OR cruda IC95% | OR ajustada IC95% |
|---|--|-----------------------|
| ¿Tomaba el sol la madre? Unos minutos al día Media hora o más | 0,35 (0,16-0,75)* 0,27 (0,10-0,79)* | NS |
| Suplementación vitamina D madre | 0,33 (0,15-1,05)* | 0,18 (0,03-1,07) |
| Trimestre de nacimiento verano vs otras estaciones | 0,15 (0,07-0,33)* | 0,05 (0,01-0,19)* |
| Etnia Árabe | 15,60 (2,02-120,22)* | 10,06 (1,01 -100,16)* |

*p<0,05. Regresión logística binaria.Variable dependiente: déficit de vitamina D en el recién nacido. Los valores son odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%).

mos de recalcar que sólo un 10,4% de las mismas tomaron suplementos (todas ellas con un preparado multivitamínico de diferentes marcas comerciales que contenía 200 UI de vitamina D). Llama la atención los datos del estudio danés ⁽¹⁶⁾ con niveles de vitamina D

sólo mínimamente inferiores a los nuestros, lo que puede ser justificado como los autores señalan en un país con un radiación solar claramente inferior a la nuestra por unas políticas de suplementación con vitamina D en las gestantes mucho más eficaces.

Como hemos comentado existen cuestionarios para validar la ingesta dietética de calcio, vitamina D y la exposición solar ⁽³⁶⁾. Claramente ligado a la vitamina D está la ingesta de calcio, documentándose en las últimas décadas unas dietas en el mundo occidental más pobres en el mismo. En nuestro trabajo no se encontró relación tampoco entre los niveles de vitamina D y la ingesta materna de calcio y vitamina D estimada mediante el cuestionario de Garabedian reflejando el papel fundamental de la exposición solar para obtener unos niveles suficientes de la misma. No se encontró relación tampoco entre los niveles de vitamina D y los datos antropométricos ni la edad gestacional (algunos trabajos han señalado la relación entre niveles de vitamina D y peso al nacimiento), aunque sí se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la ingesta dietética materna de calcio y la longitud al nacimiento.

La principal limitación de nuestro estudio es que por cuestiones logísticas no fue posible escoger una muestra aleatoria de los recién nacidos y se realizó en determinados días en función de la disponibilidad de persona. Aun así pensamos que constituye una muestra representativa de los dos hospitales de estudio. Además no se pudo realizar de manera centralizada la determinación de PTH siendo significativamente diferentes los valores en los dos centros y el intervalo de resultados fue muy amplio lo que probablemente refleja algún problema en el procesamiento de la muestra.

Aunque nuestros resultados identifican ciertos factores de riesgo para la deficiencia de vitamina D (falta de suplementación de vitamina D, escasa exposición solar, pigmentación oscura de la piel, origen árabe) y por tanto podría permitir individualizar las indicaciones de suplementación de vitamina D, ello no nos debe distraer de la necesidad de desarrollar políticas sanitarias que sean sencillas, universales y fácilmente aplicables.

Estas recomendaciones como hemos comentado en apartado anterior están apoyadas en relación a la futura salud ósea; son necesarios más datos para sustentar sus requerimientos nutricionales en procesos extraesqueléticos como cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes y enfermedades autoinmunes tanto en la edad adulta como en la pediátrica.

Aportamos con nuestro estudio valores específicos de vitamina D del período neonatal en nuestro medio geográfico que refuerzan la necesidad de seguir implementando las recomendaciones de las principales sociedades y asociaciones científicas sobre la suplementación de vitamina D empezando a ser importante para la población pediátrica desde la misma gestación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses potencial alguno en referencia a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb; 95 (2): 471-478. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1773>. Review.
2. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-281.
3. Alonso M, Redondo MP, Suarez L on behalf of Comité Nutrición AEP. Nutrición infantil y salud ósea. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72 (1):80.e1-80.e.11. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.08.018>.
4. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptors ligands. *Endocr Rev*. 2005; 26(5):662-87.
5. Schöttker B, Jorde J, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot LD et al on behalf of CHANCES. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014 Jun 17;348:g3565. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3565>.
6. van Schoor LM, Lips P. Worldwide vitamin D status: Best Pract Res Clinical Endocr Metab 2011 Aug; 25(4):671-680. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/j.beem.2011.06.007>.
7. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2:CD008873. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub2>. Review.
8. Lerch C, Meissner T. Interventions for the prevention of nutritional rickets in term born children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17; 4:CD006164.
9. Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Rheum Dis Child North Am* 2012 Feb; 38 (1):61-79. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2012.03.007>.
10. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in springtime in wes-

- tern Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012 Jan; 26(1):53-60.doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3016.2011.01238.x>.
11. Jones G, Riley MD and Dwyer T. Maternal diet during pregnancy is associated with bone mineral density in children: a longitudinal study. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(10):749-756.
12. Tobias JH, Steer CD, Emmett PM, Tonkin RJ. Bone mass in childhood is related to maternal diet in pregnancy. *Osteoporosis Int* 2005; 16 (2): 1731-1741.
13. 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 for the Institute of Medicine; What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2011 Jan; 96 (1):53-58.doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2704>.
14. 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. *Pediatric* 2008 Nov;122(5):1142-52.doi: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-1862>.
15. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani RI, Silvers KM, Epton MJ et al. Vitamin D deficiency status of newborns in New Zealand. *Br J Nutr* 2010 Oct; 104(7):1051-1057.doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114510001674>.
16. Vio Streym S, Kristine Moller U, Rejnmark L, Heickendorff L, Mosekilde L, Vestergaard P. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life-a cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2013 Oct; 67(10):1022-8.doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2013.152>.
17. Karras SN, Shah I, Petroczi A, Goulious DG, Bili H, Papadodou F et al. An observational study reveals that neonatal vitamin D is primarily determined by maternal contributions: implications of a new assay on the roles of vitamin D forms. *Nutr J* 2013 Jun; 12:77-84.doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-12-77>.
18. Thiele DK, Senti JL, Anderson CM. Maternal vitamin d supplementation to meet the needs of the breastfed infant: a systematic review. *J Hum Lact* 2013 May; 29(2): 163-70.doi: <http://dx.doi.org/10.1177/090334413477916>.
19. Chehade H, Girardin E, Rosato L, Chat F, Cotting J, Pérez MH. Acute life-threatening presentation of vitamin D deficiency rickets. *J Clin Endocrinology Metab* 2011 Sep, 96 (9):2681-2683. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1112>.
20. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, Yates R, Malone M, Brain C et al. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart* 2008; 94(5): 581-584.
21. Mahon P, Harvey N, Crouzier S, Inskip H, Robinson S, Arden N et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: a cohort study. *J Bone Min Res* 2010 Jan;25 (1):14-9. doi:101359/jbmr.090701. doi: <http://dx.doi.org/101359/jbmr.090701>.
22. Grant CC, Kaur S, Waymouth E, Mitchell EA, Scragg R, Ekeroma A et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomized -controlled trial. *Acta Paediatr* 2015 Apr;104 (4):396-404.doi: <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12819>.
23. Dinlen N, Zenciroglu A, Beken S, Dursun A, Dilli D and Okumus N. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 Mar;19:1-5. doi: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2015.1023710>.
24. Camargo CA, Ganmaa D, Frazier AL, Kirchberg FF, Stuart JJ, Kleinman K et al. Randomized Trial of vitamin D supplementation and Risk of Acute Respiratory infection in children. *Pediatrics* 2012 Sep; 130(3):e561-7.doi: <http://dx.doi.org/10.1542/PEDS.2011-3029>.
25. McNally JD, Menon K, Chakrabarty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY et al. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics* 2012; 130 (3): 429-436.
26. Harris S. Can vitamin D supplementation in infancy prevent type 1 diabetes mellitus?. *Nutr Rev* 2002;60 (4):118-21.
27. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ et al. Cord blood 25 OH vitamin D levels and risk of respiratory infection wheezing and asthma. *Pediatric* 2011 Jan; 127(1):e180-7.doi: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-0442>.
28. Holick MF. Vitamin D:importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):362-71.
29. Chiu CY, Huang SY, Peng YC, Tsai MH, Hua mC, Yao TC T et al. Maternal vitamin D levels are inver-

- sely related to allergic sensitization and atopic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2015 Jan; 26 (4):337-343.doi: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12384>.
30. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hamley DA, Heaney RP et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revised Clin Endocr Metab 2012 apr; 97 (4), 1153-1158.doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2601>.
31. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Ferrez Collet-Sorberg P, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008 Aug; 122:398-417.doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2601>.
32. Vitamin D:increasing supplement use among at-risk groups. NICE Public Health Guidance 56, Nov 2014, <http://www.nice.org.uk/ph56> (accessed 1 August 2015).
33. Kimilim MG. Geographic location and vitamin D synthesis . *Mol Aspects Med* 2008 Dec; 29 (6): 453-461.doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.005>.
34. Cadario F, Savastio S, Magnani C, Cena T, Paggiardini V, Bellomo G et al. High prevalence of vitamin D deficiency in native versus migrant mothers and newborns in the north of Italy. A call to act with a stronger prevention program. *Plos One* 2015 Jun 11;10(6):e0129586. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129586>, June 11, 2015.
35. Ortigosa-Gómez S, García-Algar O, Mur-Sierra A, Ferrer-Costa R, Carrascosa-Lezcano A, Yeste-Fernández D. *Rev Esp Salud Pública* 2015 Jan-Feb;89(1):75-83.doi: <http://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272015000100008>.
36. Garabédian M, Menn S, Walrant-Debray O, Teinturer C, Delaveyrie R et al. Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent II. Validation d'un abaque décisionnel non invasif prenant en compte l'exposition solaire et les apports exogènes de vitamine D. *Arch Pediatr* 2005; 12 (84): 410-9.
37. Jimbow K, Quevedo WC Jr, Fitzpatrick TB, Szabo G. Some aspects of melanin biology: 1950-1975. *J Invest Dermatol* 1976; 67(1):72-89.
38. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnould S, Galan P, Hercberg S et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997; 7(5): 439-443.
39. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E et al. Low vitamin D status in the mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int*. 2005; 78(6):337-42.
40. Sulaiman RA, Sharratt CL, Lee PW, Skinner A, Griffiths MJW C, Webster C et al. Ethnic differences in umbilical cord blood vitamin D and parathyroid hormone: South Asians compared to Whites born in the UK. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010 Nov;23(11):1315-7.doi: <http://dx.doi.org/10.3109/14767051003653286>.
41. Yeste D, Carrascosa A. Raquitismo carencial en la infancia; análisis de 62 casos. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(1): 23-27.
42. Rodríguez-Sangrador M, Beltrán de Miguel B, Cuadrado C, Moreiras O. Análisis comparativo del estado nutricional de vitamina D y de los hábitos de exposición solar de las participantes españolas (adolescentes y de edad avanzada) del Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD). *Nutr Hosp*. 2011 May-Jun; 26(3):609-613.doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0212-16112011000300026>.
43. González- Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M et al. Vitamine D status among adolescents in Europe: HELENA study. *Br J Nutr* 2012 Mar; 107(5):755-764.doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114511003527>.
44. Sánchez Muro JM, Yeste Fernández D, Marín Muñoz A, Fernández Cancio M, Audí Parera L, Carrascosa Lezcano A. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. *An Pediatr (Barc)* 2015 May;82(5):316-324. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.05.007>.
45. Cabezuelo Huerta G, Vidal-Micó S, Abeledo-Gómez A, Frontera-Izquierdo P. Niveles de 25 OH vitamina D en lactantes. Relación con lactancia materna. *Ann Pediatr* 2007; 66 (5): 491-5.
46. Ruiz-Ocaña P, Carrasco-Fernández Z, Zopeque-García N, Sáez-Benito A, Novalbos-Ruiz JP, Lechuga-Sancho A. Niveles de vitamina D al final de la estación invernal en una población escolar sana. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5 (2): 19-27.doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Mar.2014>.

Síndromes genéticos asociados a diabetes mellitus

Diabetes mellitus associated genetic syndromes

Gustavo Giraldo Ospina¹, Catalina Forero Ronderos², Camila Céspedes Salazar³

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

²*Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)*

³*Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)*

Resumen

La diabetes mellitus se reconoce como conjunto de trastornos heterogéneos que tiene como elemento común la hiperglucemia persistente. Aunque las formas más frecuentes de diabetes mellitus (DM), las tipo 1 y 2, son poligénicas, cada vez conocemos más formas monogénicas, cuya prevalencia se estima en 2-5 % de todos los pacientes con diabetes. Las formas monogénicas se puede clasificar en no Síndrómicas y Síndrómicas. Hay más de 80 diferentes síndromes genéticos asociados con intolerancia a la glucosa y en algunos casos con diabetes clínica. Estos síndromes nos han enseñado que las mutaciones en muchos loci diferentes pueden producir alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Los podemos agrupar en Síndromes asociados con la degeneración pancreática, Diabetes neonatal sin alteración pancreática, Errores innatos del metabolismo asociados a DM, Enfermedades neuromusculares asociadas a DM, Síndromes de envejecimiento asociados a DM, Enfermedades Mitocondriales con DM, Síndromes genéticos con lipodistrofia asociados a DM, y otros. El objetivo de esta revisión es describir el mayor número posible de estos síndromes genéticos asociados a DM, para favorecer su reconocimiento, puesto que muchos presentan una serie de repercusiones relacionadas con el diagnóstico, complicaciones, tratamiento y pronóstico. Igualmente esto posibilitará el manejo específico de cada caso y el asesoramiento dirigido para los pacientes que presentan DM asociada a un espectro amplio de anomalías.

Palabras clave: *diabetes mellitus, síndromes genéticos, enfermedades monogénicas.*

Abstract

Diabetes is recognized as a heterogeneous group of disorders presenting hyperglycemia and glucose intolerance as common elements. Although the most common forms of diabetes mellitus (DM) type 1 and 2 are polygenic, there are also many different types of monogenic forms; the prevalence of these monogenic forms is estimated at 2-5% of all patients with diabetes. These types of diabetes can be divided into syndromic and non-syndromic. There are over 80 different genetic syndromes associated with glucose intolerance, and in some patients with clinical diabetes. From these syndromes we learn that mutations at many different loci can cause glucose intolerance. They can be grouped in syndromes associated with pancreatic degeneration, neonatal diabetes without pancreatic degeneration, innate errors of metabolism associated with DM, neuromuscular diseases associated with DM, Syndromes of aging associated with DM, Mitochondrial Diseases associated with DM, Genetic syndromes with lipodystrophy associated with DM and Others. The objective of this review is to describe many of these genetic syndromes associated with diabetes, to help the clinician to recognize them, given that they present differential characteristics, complications, therapeutic implications and different prognosis related with the diagnosis. This identification will also allow a directed management for each case and the advice for patients who have DM associated with a wide spectrum of abnormalities.

Correspondencia:

Gustavo Giraldo Ospina
Instituto de Genética Humana,
Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 #40-62, 2787,
Bogotá, Cundinamarca, Colombia,
E-mail: gustavo.giraldo@javeriana.edu.co
E-mail: tavog87@gmail.com

Keys Words: *diabetes mellitus, genetic syndromes, monogenic diseases*

Introducción

La diabetes se reconoce como conjunto de trastornos heterogéneos que tienen como elementos comunes la hiperglucemia persistente. La hiperglucemia puede deberse tanto a la deficiencia de insulina, como a la falta de acción de ésta, y en algunas ocasiones, a ambas cosas ⁽¹⁾. La homeostasis de la glucemia depende básicamente del equilibrio entre 2 factores: la secreción de insulina por las células β pancreáticas por un lado y el grado de sensibilidad a los efectos de la misma, especialmente en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo ⁽²⁾. Existe un gran espectro de alteraciones del metabolismo de la glucosa, ya que algunos individuos tienen sólo intolerancia a la glucosa de forma asintomática, mientras que otros pueden presentar diabetes franca, debutando de forma aguda con cetoacidosis. También es frecuente el desarrollo de complicaciones crónicas asociadas, como nefropatía, neuropatía, retinopatía, o aterosclerosis acelerada. La DM se puede clasificar en *Tipo 1*: Destrucción de células β que lleva a la deficiencia absoluta de insulina, por lo general mediada por mecanismos inmunes. La diabetes autoinmune latente en adulto (LADA) es clasificada como diabetes tipo 1; *Tipo 2*: Puede variar de resistencia a la insulina predominante con deficiencia relativa de insulina a una prevalente secreción defectuosa con resistencia a la insulina, asociándose frecuentemente con otros problemas del llamado síndrome metabólico; *Diabetes gestacional*: alteración en la tolerancia de la glucosa que aparece o se diagnostica durante el embarazo y *Otros tipos específicos de diabetes*: Enfermedades del páncreas exocrino (por ejemplo, pancreatitis, fibrosis quística, hemocromatosis), endocrinopatías (por ejemplo, síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma), inducida por fármacos (por ejemplo, glucocorticoides, neurolepticos, interferones alfa, pentamidina), los defectos genéticos de la función de las células β (MODY), defectos genéticos de acción de la insulina, otros síndromes genéticos que pueden estar asociados con la diabetes, Infecciones y formas raras de diabetes mediada por procesos autoinmunes ⁽³⁾. Según la OMS en el mundo hay más de 347 millones de personas con algún tipo de diabetes ⁽⁴⁾ y se estima que para el 2030 sean alrededor de 439 millones ⁽⁵⁾; adicionalmente la DM tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. En Colombia se estimó para el año 2000 una prevalencia de DM1 del 0,07%, lo que supone un total aproximado de 28.500 personas, de las que el 92% son mayores de 15 años. La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en Colombia viene a ser aproximadamente del 7,4% en hombres y del 8,7% en mujeres mayores de 30 años ⁽⁶⁾.

La DM se puede clasificar en Tipo 1: Destrucción de células β que lleva a la deficiencia absoluta de insulina, por lo general mediada por un mecanismo autoinmune. La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) que es una forma de DM1 de presentación tardía;

Tipo 2: Puede variar desde un estado predominante de resistencia a la insulina con deficiencia relativa de ésta, a un estado de eminente secreción defectuosa de insulina, con resistencia a su acción, asociándose frecuentemente con otros problemas del llamado síndrome metabólico; Diabetes gestacional: alteración en la tolerancia de la glucosa que aparece o se diagnostica durante el embarazo y; Otros tipos de diabetes asociados a procesos específicos.

Entre los procesos que asocian diabetes, encontramos: Enfermedades del páncreas exocrino (por ejemplo, pancreatitis, fibrosis quística, hemocromatosis), endocrinopatías (por ejemplo, síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma), diabetes inducida por fármacos (por ejemplo, glucocorticoides, neurolepticos, interferón alfa, pentamidina), defectos genéticos de la función de las células β , defectos genéticos de acción de la insulina (estos dos últimos generalmente monogénicos), otros síndromes genéticos que pueden estar asociados con diabetes, y por último, algunas infecciones y formas raras de diabetes mediadas por procesos autoinmunes ⁽³⁾.

Según la OMS en el mundo hay más de 347 millones de personas con algún tipo de diabetes ⁽⁴⁾ y se estima que para el 2030 sean alrededor de 439 millones ⁽⁵⁾; adicionalmente la DM tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. En Colombia se estimó para el año 2000 una prevalencia de DM1 del 0,07%, lo que supone un total aproximado de 28.500 personas, de las que el 92% son mayores de 15 años. La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en Colombia viene a ser aproximadamente del 7,4% en hombres y del 8,7% en mujeres mayores de 30 años ⁽⁶⁾.

Aunque las formas más frecuentes de diabetes mellitus (DM), las tipo 1 y 2, son poligénicas, cada vez conocemos más formas monogénicas, las cuales podemos dividir en no sindrómicas y sindrómicas. La diabetes monogénica, que resulta de la herencia de una o más mutaciones en un gen, se asocia en la mayoría de los casos a una disfunción grave de la célula beta, aunque también puede deberse a una resistencia grave a la acción de la insulina ⁽⁷⁾. La prevalencia de diabetes monogénica se estima en 2-5 % de todos los pacientes con diabetes ⁽⁸⁾; la primera descripción de una forma hereditaria se remonta a 1928, cuando Cammidge identificó familias con diabetes que se transmitía siguiendo un patrón autosómico dominante ⁽⁹⁾.

Las diabetes monogénicas representan un grupo heterogéneo de desórdenes resultando en un defecto en un solo gen, como son las Diabetes tipo MODY (maturity-onset diabetes of the young) [OMIM #606391] que son un grupo de diabetes familiar de herencia autosómica dominante que ocurren como resultado de un defecto intrínseco de las células β , y que cumple con los siguientes criterios: Edad de inicio

menor de 25 años, corrección de la hiperglucemia durante al menos dos años sin insulina y la no predisposición a la cetosis. Se ha estimado que representan hasta un 2-5 % de las DM que han sido diagnosticadas erróneamente como tipo 2. Las bases genéticas de las MODY fueron reconocidas en 1990. Hasta la fecha las mutaciones en los genes que codifican la enzima glucoquinasa (GCK) y los factores de transcripción nucleares: factor hepatonuclear 1 α (HNF1A) y el factor hepatonuclear 4 α (HNF4A) son las causas más comunes de MODY, si bien se han identificado mutaciones en hasta 11 diferentes genes que se han asociado a distintos fenotipos MODY ⁽¹⁰⁻¹²⁾. El diagnóstico del tipo de MODY es importante pues existe una buena relación genotipo-fenotipo, por lo que el tipo de mutación causal permite establecer el manejo y el pronóstico. Por ejemplo la relacionada con el gen GCK no necesita de tratamiento farmacológico, salvo en situaciones específicas como el embarazo, momento en el que el tratamiento previene la macrosomía fetal, pero fuera de ésta situación, este tipo de MODY no presenta complicaciones ni macro ni microvasculares asociadas con otras formas de diabetes.

Otro tipo de diabetes monogénica es la DM neonatal (DMN), que se define como la hiperglucemia que ocurre en las primeras 6 semanas de vida en recién nacidos a término. Clínicamente, la enfermedad se puede dividir simplemente sobre la base de la resolución o la persistencia más allá del primer año de vida y se menciona una prevalencia de 1 de cada 400.000 recién nacidos vivos ⁽¹³⁾. En aproximadamente la mitad de estos recién nacidos, la diabetes es transitoria y se resuelve generalmente a los 3 meses, mientras que el resto tienen una forma permanente de diabetes.

Diabetes mellitus neonatal transitoria [OMIM # 601410]: Es un subtipo de diabetes neonatal, caracterizado por retraso de crecimiento intrauterino, asociado a hiperglucemia de inicio en las 6 primeras semanas desde el nacimiento, y que requiere tratamiento insulínico que con el tiempo suele ir resolviéndose. Esta enfermedad es causada por defectos de imprinting en el cromosoma 6q24, tiene un notable curso clínico, basado en la presentación en el periodo neonatal, la remisión durante el periodo de lactante y la recaída posterior. El mecanismo de herencia puede ser Autosómico recesivo o Autosómico dominante ⁽¹⁴⁾.

Diabetes mellitus neonatal permanente [OMIM # 606176]: es un subtipo de diabetes neonatal, caracterizado por hiperglucemia persistente que aparece en los primeros meses de vida, que dura más de 2 semanas, que se prolonga más allá de los 6 meses, y que requiere tratamiento con insulina exógena. Los recién nacidos suelen ser pequeños para la edad gestacional, lo que puede estar relacionado con la disminución de la secreción de insulina en el feto. Los niños afectados suelen presentar pérdida de peso, reducción de volumen circulatorio, hiperglucemia y glucosuria con o

sin cetonuria y cetoacidosis. Es causada por mutaciones que afectan a genes que desempeñan un papel crítico en el desarrollo, supervivencia y función de las células β pancreáticas. Algunos de los genes que se han asociado son GCK (7p13); INS (11p15.5); KCNJ11 (11p15.1); ABCC8 (11p15.1). El mecanismo de herencia puede ser Autosómico recesivo o Autosómico dominante ^(15, 16).

Síndromes genéticos asociados a DM

Hay más de 80 síndromes genéticos diferentes asociados con la intolerancia a la glucosa y en algunos casos con clínica de diabetes. Estos síndromes nos enseñan que las mutaciones en muchos loci diferentes pueden producir alteración del metabolismo de los carbohidratos, además de ilustrar la amplia variedad de mecanismos patogénicos que pueden resultar en intolerancia a la glucosa. Estos mecanismos van desde la deficiencia absoluta de insulina debido a la degeneración de páncreas (en trastornos tales como la pancreatitis hereditaria recidivante, fibrosis quística y síndromes de deficiencia poliendocrina), la deficiencia relativa de insulina (alteración en el metabolismo de los carbohidratos y en la fibrosis quística), la inhibición de la secreción de insulina (en el feocromocitoma hereditario, síndromes asociados con catecolaminas elevadas), varios déficits en la interacción de la insulina con su receptor (en los estados resistentes a la insulina no cetósicos, como la distrofia miotónica y los síndromes lipoatróficos), a la resistencia relativa de insulina (en los síndromes hereditarios asociados con la obesidad), en los que hay una gran variedad de síndromes, caracterizados por una marcada resistencia a la insulina ^(12, 17).

DM neonatales sindrómicas

Agnesia Pancreática Congénita [OMIM #260370]: enfermedad autosómica recesiva consistente en la ausencia de una masa crítica del tejido pancreático, con una prevalencia <1/1.000.000. El primer caso publicado fue en 1986 por Winter et al, quien describe un síndrome de insuficiencia pancreática endocrina y exocrina en dos hermanos que eran pequeños para la edad gestacional y que presentaban diabetes mellitus insulínica de inicio neonatal ⁽¹⁸⁾. Las características clínicas son retraso en el crecimiento intrauterino, retraso en el desarrollo, hipoplasia o agnesia pancreática, insuficiencia pancreática exocrina, DM insulínica de inicio neonatal, precisando en la mayoría de casos, la administración de enzimas pancreáticas además de insulina. La agnesia de páncreas se ha asociado con mutaciones en el gen PDX1 (13q12.1), que codifica para el factor de transcripción del factor 1 del promotor de la insulina (IPF1) ⁽¹⁹⁾. Dependiendo del grado de hipoplasia varía el momento de presentación de la clínica, siendo más pre-

coz, cuanto menos cantidad de tejido se haya desarrollado.

Síndrome de desregulación inmune - poliendocrinopatía - enteropatía ligada a X (IPEX) [OMIM # 304790]: ocasionada por mutaciones en el gen FOXP3 (Xp11.23), la proteína codificada por este gen es un miembro de la familia forkhead / winged-helix reguladores de la transcripción (proteína de unión al DNA). Es una enfermedad recesiva ligada al X que se caracteriza por una diarrea intratable, dermatitis icteriforme, diabetes mellitus insulino dependiente de aparición neonatal, tiroiditis autoinmune, anemia hemolítica, otros procesos autoinmunes variables, e infecciones graves. La prevalencia es desconocida, se han publicado alrededor de 150 casos y la mayoría de ellos presentan la DM. El manejo en etapas tempranas es el trasplante de precursores hematopoyéticos, además de monoterapia (ciclosporina A), o terapia combinada de inmunorreguladores. El manejo de la diabetes es con insulina de por vida. ^(20, 21).

Diabetes mellitus neonatal permanente - agenesia pancreática y cerebelosa [OMIM #609069]: enfermedad autosómica recesiva con una prevalencia estimada <1/1.000.000. Está causada por mutaciones en el gen PTF1A (10p12.2) que codifica una proteína que conforma el complejo del factor de transcripción 1 del páncreas, que tiene un rol en el desarrollo del páncreas ⁽²²⁾. Clínicamente se caracteriza por una DM de aparición neonatal por agenesia pancreática, asociada a una agenesia cerebelosa, además de otras características clínicas como microcefalia, facies triangular, maxilar inferior pequeño, pabellones auriculares de implantación baja, orejas displásicas, hipoplasia del nervio óptico, nariz picuda, irregularidad en los patrones respiratorios, episodios de apnea, rigidez articular, y contracturas en flexión de extremidades superiores o inferiores. Algunos pacientes pueden presentar también defectos septales, pectus carinatum, hipotonía y disminución de los reflejos. El manejo de la diabetes de estos pacientes es la terapia sustitutiva con insulina de por vida.

Diabetes mellitus neonatal con hipotiroidismo congénito [OMIM #610199]: enfermedad autosómica recesiva descrita en el 2003 por Taha et al, en una familia saudí consanguínea en la que 2 de 4 hermanos tenían un síndrome de anomalías faciales menores, retraso del crecimiento intrauterino, DM de inicio neonatal no inmune, hipotiroidismo congénito grave, colestasis, glaucoma congénito y riñones poliquísticos. Se estima una prevalencia de la enfermedad de <1/1.000.000. La enfermedad hepática progresa a la fibrosis hepática ⁽³²⁾, teniendo muy mal pronóstico. El manejo de la diabetes inicial es insulina desde el diagnóstico, pudiendo ser necesario el tratamiento intravenoso antes de pasar al subcutáneo. Es ocasionada por mutaciones en el gen GLIS3 (9p24.2) que codifica una proteína que funciona como un represor y activa-

dor de la transcripción involucrado específicamente en el desarrollo de las células beta del páncreas, el tiroides, los ojos, el hígado y los riñones ⁽³³⁾.

Síndromes asociados con la degeneración pancreática

Fibrosis quística [OMIM #219700]: Enfermedad Autosómica recesiva con una prevalencia de 1-9/100.000. Es ocasionada por mutaciones en el gen CFTR (7q31.2) que codifica una clase de proteína transportadora de los iones de cloro, Esto lleva a la producción de sudor con un alto contenido en sales y de secreciones mucosas con una viscosidad anormal. Es una enfermedad crónica y progresiva. Afecta a los epitelios donde hay secreción mucosa (vías respiratorias, páncreas exocrino, intestino, tracto genital masculino, sistema hepatobiliar, y glándulas sudoríparas exocrinas), resultando en una enfermedad multisistémica compleja. La causa de la diabetes asociada a la FQ es multifactorial y no bien comprendida del todo. La diabetes es la complicación más común de la FQ, y aunque clásicamente se manifiesta en la segunda década de la vida, con frecuencia existen estados prediabéticos con anterioridad que son susceptibles de diagnóstico temprano, y además los síntomas clínicos de la diabetes asociada a la FQ son generalmente insidiosos. Por todo esto se recomienda realizar el test de test de tolerancia oral a la glucosa anualmente a partir de los diez años, e incluso antes según el criterio del clínico. El manejo de la diabetes asociada a FQ se basa en terapia con insulina generalmente y en algunos casos, en los que ya está indicado el trasplante bipulmonar, también se ha ensayado el trasplante de islotes pancreáticos. Las mutaciones CFTR se clasifican en seis categorías (clases I-VI) de acuerdo con sus consecuencias específicas sobre la función de la proteína: la falta total de síntesis (I), el procesamiento alterado (II), apertura de canal alterado (III), la conductancia alterada (IV) y la síntesis reducida (V). Se han descrito correlaciones genotipo-fenotipo en la FQ con respecto a la gravedad clínica, siendo las mutaciones tipo I a III las que asocian fenotipos más graves, mientras que en pacientes con mutaciones clases IV a VI, la proteína puede tener cierta capacidad funcional, dando como resultado un fenotipo menos grave de la enfermedad ^(23, 24).

Pancreatitis calcificante tropical [OMIM #608189]: Causada por mutaciones en el gen SPINK1 (5q32) que codifica una proteína inhibidora de tripsina, su función fisiológica es evitar la activación prematura catalizada por tripsina de zimógenos dentro del páncreas ⁽²⁸⁻³¹⁾. Es una pancreatitis crónica no alcohólica de inicio juvenil, que se da sobre todo en países tropicales. Por el momento se desconoce la prevalencia de la enfermedad. Se caracteriza por una pancreatitis no alcohólica crónica que se manifiesta con dolor abdominal, esteatorrea y pancreopatía fibrocalcúlosa.

Hay insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, los cálculos son grandes (aunque variables en tamaño), bien delimitados y densos tanto en el conducto pancreático principal como en los conductos secundarios, suelen estar conformados por más de un 95 % de carbonato cálcico y un 1% de material fibrilar insoluble constituido por litostatina. La DM suele aparecer unos años después del inicio del dolor (edad media, 29 ± 11 años) y es frecuente un período de alivio del dolor antes del inicio de la diabetes. La diabetes aparece en un 90% de las pancreatitis tropicales. Esta forma especial de diabetes se denomina diabetes pancreática fibrocalculosa, y aunque la hiperglucemia es frecuente, es muy poco común la cetosis; el manejo es orientado a controlar el dolor y la insuficiencia pancreática exocrina y endocrina.

Errores innatos del metabolismo asociados a DM

Cistinosis [OMIM #219800]: enfermedad autosómica recesiva con una prevalencia estimada de 1/200.000. Es causada por mutaciones en el gen CTNS (17p13) que codifica la cistinosina, involucrada en el transporte de cisteína en el lisosoma⁽²⁵⁻²⁷⁾. Esto lleva al depósito de cistina en diversos órganos, por lo que clínicamente se caracteriza por hipotiroidismo, DM, hepatoesplenomegalia con hipertensión portal, afectación muscular y afectación cerebral. La clínica varía mucho de una familia a otra, las formas más graves presenta una cistinosis nefropática resultando en una alteración en la función tubular y glomerular. La diabetes mellitus aparece entre los 13 a 40 años, en el 10-15 % de los pacientes con cistinosis y puede llegar a precisar tratamiento insulínico. El tratamiento con cisteína oral retrasa considerablemente la aparición de la diabetes.

Síndrome de Stimmler [OMIM #202900]: enfermedad autosómica recesiva caracterizada por presentar bajo peso al nacer, microcefalia, talla baja, déficit cognitivo grave, dientes pequeños y DM. En los casos publicados el inicio de la DM ocurre alrededor de los 2 años, y requiere manejo con insulinoterapia. En los exámenes de laboratorio presentan elevados niveles de alanina en orina (alaninuria) y niveles altos de alanina, piruvato y ácido láctico en sangre. Descrito en 1970 por primera vez por Stimmler et al., en dos hermanas que nacieron en 1963 y 1964. Hasta la fecha se han descrito muy pocos casos, y se estima una prevalencia $<1/1.000.000$ ⁽³⁴⁾.

Síndrome de anemia megaloblástica sensible a tiamina (síndrome de Rogers) [OMIM #249270]: enfermedad autosómica recesiva caracterizada por presentar la triada de anemia megaloblástica, DM no autoinmune, e hipoacusia neurosensorial. Puede además asociar atrofia óptica, cardiopatías congénitas y talla baja. Se han comunicado alrededor de 80 casos y se cono-

cen aproximadamente 40 generaciones. Por lo general son procedentes de parejas consanguíneas siendo muy raros los casos aislados. La diabetes se puede manifestar en cualquier momento entre la infancia y la adolescencia y no todos los signos cardinales aparecen inicialmente. La anemia mejora significativamente con tiamina, mientras que para tratar la diabetes por lo general se requiere insulina. En algunos casos, el tratamiento con tiamina puede reducir la cantidad de insulina que necesitan estos pacientes. Esta enfermedad es ocasionada por mutaciones en el gen SL-C19A2 (1q23.3) que codifica una proteína transportadora de tiamina de alta afinidad^(35, 36).

Aceruloplasminemia [OMIM # 604290]: enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta como un trastorno neurodegenerativo con acúmulo y depósitos de hierro en los ganglios basales, el hígado, el páncreas y otros órganos. Ocasionada por mutaciones en el gen de la CP (3q23-q25) que codifica una metaloproteína, que está involucrada en el transporte de hierro a través de la membrana celular. Se caracteriza por presentar anemia, degeneración retiniana y DM. La prevalencia estimada en población Japonesa es de 1:2.000.000. La diabetes es de inicio tardío, entre los 30 y 50 años. Los hallazgos neurológicos son variables; como síntomas neurológicos podemos encontrar, ataxia, corea, tortícolis, síntomas extrapiramidales, disartria y demencia progresiva. El tratamiento con quelantes de hierro (deferiprona o deferisirox) es la base del tratamiento de esta enfermedad, y se ha asociado a una mejora en la diabetes y en los síntomas neurológicos. El manejo de la diabetes se basa inicialmente en el uso de antidiabéticos orales⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Defectos congénitos de la acción de la insulina

Síndrome SHORT: [OMIM # 269880]. Enfermedad autosómica dominante, denominada así por el acrónimo de sus principales características clínicas en inglés: talla baja, (S), hiperextensibilidad de las articulaciones y/o hernia inguinal (H), depresión ocular (O), anomalía de Rieger (R), y retraso en la dentición (T). No se puede estimar una prevalencia, pero hasta la fecha se conocen alrededor de 50 casos. Fenotípicamente presentan retraso del crecimiento intrauterino leve, talla baja, lipodistrofia parcial (evidente al nacimiento en la cara, más tarde en el pecho y en las extremidades superiores) facies triangular, hoyuelo en la barbilla, micrognatia, frente prominente, pueden presentar facies progeroide, anomalía de Axenfeld-Rieger o disgenesia ocular de la cámara anterior, retardo en la erupción dental, hipodoncia, mala oclusión, hernia inguinal, laxitud de las articulaciones, edad ósea retrasada, hipoacusia neurosensorial, así como alteraciones endocrinológicas: aunque la resistencia a la insulina puede ser evidente a mediados de la infancia o la adolescencia, la DM normalmente no se manifiesta hasta la edad adulta temprana. El tratamiento de la diabetes comienza

con cambios en la alimentación y estilo de vida, pudiendo llegar a necesitar antidiabéticos orales e incluso insulino-terapia. Es ocasionada por mutaciones en el gen PIK3R1 (5q13.1) que codifica la subunidad reguladora de la enzima fosfatidilinositol 3 quinasa, que juega un papel importante en el mecanismo de acción de la insulina. Hasta la fecha no hay una clara correlación fenotipo-genotipo, sin embargo hay una variante patogénica (mutación missense) recurrente, c.1945C>T, que ha sido identificado en diez de 16 probandos con síndrome de SHORT. Mientras que los individuos con esta variante específica por lo general tienen un fenotipo típico, hasta la fecha los números son demasiado pequeños para determinar si el fenotipo observado con esta variante patogénica difiere de la observada con otras variantes ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Leprechaunismo (síndrome de Donohue) [OMIM #246200]: enfermedad autosómica recesiva, que es una forma congénita de resistencia extrema a la insulina (un grupo de síndromes que también incluye el síndrome de Rabson-Mendenhall y el síndrome de insulino-resistencia tipo A), caracterizada por un grave retraso del crecimiento intrauterino y también postnatal. Se estima una prevalencia de 1:1.000.000. Las características clínicas además del retraso de crecimiento son: dismorfias faciales (ojos, orejas y boca grandes), pies y manos relativamente grandes, hipertrofia de mamas, abdomen distendido, signos de virilización en las mujeres jóvenes, lipoatrofia, hipertriosis y acantosis nigricans, y una importante hiperinsulinemia. La DM insulino-resistente es de inicio en la niñez. Existen algunos casos documentados de evolución favorable con tratamiento con IGF-I recombinante, aunque se necesitan dosis relativamente altas. Es causada por mutaciones en el gen INSR (19p13.3-p13.2) que codifica el receptor de insulina ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Síndrome de Rabson-Mendenhall [OMIM #262190]: enfermedad autosómica recesiva, causada también por mutaciones en el gen INSR (19p13.3-p13.2) del receptor de insulina. La prevalencia es desconocida. Se caracteriza por presentar una resistencia extrema a la insulina, los hallazgos clínicos son retraso del crecimiento intrauterino, talla baja, bajo peso, facies toscas, prognatismo, lengua larga fisurada, hipoplasia gingival, paladar ojival, displasia dental, prematura erupción de los dientes, alteración en genitales (pene largo y clitoromegalia), acantosis nigricans, piel seca o liquenificada, hipertriosis, retardo en el neurodesarrollo e hipertrofia de la hipófisis. Otras alteraciones endocrinológicas son la alteración de la secreción de melatonina, y pubertad precoz. Al haber una resistencia extrema a la insulina, se puede llegar a producir cetoacidosis diabética. Durante las fases iniciales de la alteración en el metabolismo de la glucosa, puede aparecer acantosis nigricans. El tratamiento es complicado y consiste en altas dosis de insulina y/o IGF-I recombinante, habiéndose probado asociado con IGF-

BP3. El tratamiento con leptina recombinante en estos pacientes se ha realizado de forma experimental, obteniendo una mejora de la glucemia y de la hiperinsulinemia ⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.

Síndrome de resistencia a la insulina tipo A [OMIM #610549]: enfermedad autosómica recesiva o autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen INSR (19p13.3-p13.2) que codifica para el receptor de insulina. Se desconoce su prevalencia. Clínicamente se caracteriza por la triada de hiperinsulinemia, acantosis y signos de hiperandrogenismo, sin obesidad ni lipodistrofia. Normalmente se diagnostica en mujeres jóvenes con signos marcados de hiperandrogenismo, pero la resistencia a la insulina y la acantosis nigricans pueden darse también en varones y puede ser patente ya en la infancia. El síndrome va asociado en ocasiones a una facies acromegaloide y a calambres musculares. La hiperinsulinemia, evidencia biológica de la resistencia a la insulina, se asocia frecuentemente con problemas de tolerancia a la glucosa, con un establecimiento progresivo de la diabetes. La mayoría de los casos publicados presentan DM insulino-resistente de inicio en la niñez, por lo que se recomienda el realizar determinaciones de hemoglobina glicosilada y sobrecarga oral de glucosa como cribado. El manejo es similar al de las otras alteraciones congénitas de la acción de la insulina ⁽⁵⁰⁻⁵³⁾.

Estos últimos tres síndromes de resistencia extrema a la insulina son causados por mutaciones en el gen del INSR, por lo que se podría hablar de un espectro fenotípico de alteraciones en el INSR. El receptor de insulina es un regulador fisiológico de muchos genes que participan en el metabolismo intermediario de numerosos tipos celulares. Sin embargo, aunque la desregulación de alguno de esos genes podría explicar ciertas alteraciones fenotípicas, se desconoce el significado funcional de la desregulación de la gran mayoría de ellos, por lo cual se considera que las mutaciones en el gen INSR no explican completamente el rango de las manifestaciones clínicas ^(54, 55).

Síndromes genéticos con lipodistrofia asociado a DM

Lipodistrofia familiar parcial tipo Dunnigan [OMIM #151660]: enfermedad de transmisión autosómica dominante que pertenece al grupo de las lipodistrofias parciales con resistencia a la insulina. Es ocasionada por mutaciones en el gen LMNA (1q22) que codifica una laminina nuclear que proporciona un marco para la envoltura nuclear y también puede interactuar con cromatina. Se caracteriza clínicamente por distribución anormal del tejido adiposo subcutáneo, que se inicia en la infancia tardía o la edad adulta temprana. Su prevalencia es desconocida. Los hallazgos clínicos son pérdida de tejido adiposo subcutáneo de las partes inferiores del cuerpo (piernas, nalgas y tronco),

acompañada de una acumulación del tejido adiposo en la cara y el cuello, dando como resultado una facies cushingoide. Las anomalías metabólicas incluyen DM por resistencia insulínica, con acantosis nigricans e hipertrigliceridemia; las mujeres tienen mayor prevalencia de diabetes que los hombres; el hirsutismo y las alteraciones menstruales ocurren con poca frecuencia. El manejo es con dieta y farmacológico con hipolipemiantes y antidiabéticos ^(56, 57).

Displasia mandíbulo-acra con lipodistrofia tipo A [OMIM #248370]: enfermedad autosómica recesiva de prevalencia desconocida, caracterizada por retraso del crecimiento, anomalías craneofaciales con hipoplasia mandibular, anomalías esqueléticas con osteólisis progresiva de las falanges distales y las clavículas, y cambios en la pigmentación de la piel. La lipodistrofia se caracteriza por una pérdida marcada de tejido graso en las zonas acras, con tejido graso normal o aumentado en el cuello y el tronco. Algunos pacientes pueden mostrar características progeroides. La resistencia insulínica tiende a progresar hacia diabetes. Es una enfermedad alélica con la Lipodistrofia familiar parcial tipo Dunnigan ⁽⁵⁸⁾.

Displasia mandíbulo-acra con lipodistrofia tipo B [OMIM #608612]: enfermedad autosómica recesiva ocasionada por mutaciones en el gen ZMPSTE24 (1p34.2) que codifica una proteína (metaloproteínasa de zinc) involucrada en dos pasos del clivaje post-transcripcional del residuo terminal carboxílico de la farnesiltransferasa. Las características clínicas son hipoplasia mandibular, facies peculiar (se describen como facies de pájaro) y lipodistrofia generalizada incluyendo la cara y el cuello. Otros hallazgos clínicos asociados son acroosteólisis, atrofia de la piel, cabello ralo y las alteraciones endocrinológicas consistentes en intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus insulino-resistente. Se desconoce su prevalencia ⁽⁶⁴⁾.

Síndrome Berardinelli-Seip (lipodistrofia congénita generalizada tipo 3) [OMIM # 612526]: enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una marcada escasez de tejido adiposo, resistencia extrema a la insulina, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, y la aparición temprana de la diabetes insulínica dependiente. Ocasionada por mutaciones en el gen CAV1 (7q31.1) que codifica una proteína estructural (caveolina), que forma parte principal de las caveolas de las membranas plasmáticas, muy abundante en la membrana de los adipocitos, donde desempeñan determinadas funciones en la transducción de señales citoplásmicas. La prevalencia en Europa se estima en 1:400.000 y en Estados Unidos 1:10.000.000. Aproximadamente el 25% -35% de los que lo padecen desarrollan DM, y ésta suele manifestarse entre los 15 y 20 años. Esta diabetes es difícil control y son frecuentes las complicaciones típicas de ésta. Se ha probado el tratamiento con leptina, que se ha mostrado eficaz tanto en el control de la DM como de la hipertrigliceridemia ^(56, 59-61).

Lipodistrofia familiar parcial tipo Köbberling [OMIM #608600]: enfermedad autosómica dominante caracterizada por anomalías en la distribución del tejido adiposo, y a menudo asociada con una intensa resistencia a la insulina, con niveles de insulina por encima de 20 µU/mL, intolerancia a los hidratos de carbono, que pueden terminar evolucionando a DM hasta en el 92% de los pacientes, hipertrigliceridemia con niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e hipertensión arterial. La prevalencia es difícil de estimar, pues se han reportado pocos casos de esta enfermedad. La acantosis nigricans, la esteatosis hepática y el síndrome del ovario poliquístico son también frecuentes ^(62, 63).

Enfermedades neurológicas y neuromusculares asociadas DM

Las distrofias miotónicas tipos 1 y 2 son enfermedades de transmisión autosómica dominante, caracterizadas clínicamente por miotonía, degeneración muscular distrófica, y opacidad del cristalino, variablemente asociados otros fenotipos multisistémicos como resistencia a la insulina que puede evolucionar a DM franca, y defectos de la conducción cardíaca. Las analizamos una a una.

Distrofia miotónica tipo 1 [OMIM # 160900]: trastorno multisistémico que afecta al músculo esquelético y liso, afectando también al ojo, corazón, glándulas endocrinas y sistema nervioso central. Existe una clara correlación genotipo-fenotipo dependiendo de la cantidad de expansión de tripletes CTG en el gen DMPK (19q13.32); el fenotipo es normal cuando hay de 35 a 49, la enfermedad es leve cuando hay de 50 a aproximadamente 100, la forma clásica aparece con de 100 a 1000 aproximadamente y la forma congénita cuando hay más de 2000. Se estima una prevalencia mundial de 1:20.000. La DM se presenta en aproximadamente el 5% de los pacientes y es de inicio en la edad adulta. Para su diagnóstico precoz se debe medir anualmente la glucemia y la hemoglobina glicosilada en ayunas. Inicialmente puede intentarse el tratamiento con antidiabéticos orales.

Distrofia miotónica tipo 2 [OMIM # 602668]: trastorno multisistémico que se caracteriza por miotonía (90% de las personas afectadas) y otra sintomatología muscular (debilidad, dolor y rigidez en el 82% de los que la padecen). Con menor frecuencia pueden aparecer también trastornos de la conducción cardíaca, cataratas subcapsulares, insuficiencia testicular y DM, que en caso de aparecer, suele hacerlo en la edad adulta, por lo cual en estos pacientes se sugiere un seguimiento con determinación de glucosa y hemoglobina glicosilada. El tratamiento inicial suele ser con antidiabéticos orales. Su prevalencia es de 1:8.000. La clínica es menos grave que en la tipo 1 y que los síntomas aparecen generalmente en la tercera década. Es ocasionada por expansión de repeticiones CCTG (75-

11000 repeticiones) en el gen ZNF9 (3q21.3), sin que en este caso exista una correlación significativa entre el tamaño de repetición CCTG y la edad de inicio de la debilidad o de otras medidas de la gravedad de la enfermedad⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾.

Síndrome de Wolfram [OMIM # 222300]: enfermedad autosómica recesiva neurodegenerativa que se caracteriza por DM, atrofia óptica, diabetes insípida, y sordera (DIDMOAD). A veces se han relacionado también anomalías renales, ataxia, demencia o déficit cognitivo y diversas enfermedades psiquiátricas. En un estudio realizado en el Reino Unido, se estima una prevalencia de 1:550.000 niños. Los criterios diagnósticos para el síndrome de Wolfram mínimos son atrofia óptica y la DM de inicio juvenil. La edad media de aparición de la DM es antes de los diez años (rango de edad menores de 1 año hasta los 17 años); el manejo de la diabetes requiere de insulinoterapia, y precisan de un seguimiento regular de las complicaciones que pueden ocurrir con el tiempo, incluyendo las evaluaciones para la retinopatía diabética y para la microalbuminuria. La discapacidad auditiva en el síndrome de Wolfram es generalmente progresiva y afecta principalmente a las frecuencias más altas, pero una pequeña fracción de los individuos afectados tiene sordera congénita. Es ocasionada por mutaciones en el gen WFS1 (4p16.1) que codifica una proteína transmembrana que participa en la regulación de la homeostasis celular de Calcio⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾.

Ataxia de Friedreich [OMIM # 229300]: enfermedad autosómica recesiva neurodegenerativa, con una prevalencia de 2-4:100.000, causada por la expansión de tripletes GAA (>66) en el intrón 1 del gen FRDA (9q21.11). La clínica clásicamente incluye ataxia, disartria, disfagia, disfunción oculomotora, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, signos del tracto piramidal, escoliosis, y en algunos casos también cardiomiopatía, DM, pérdida de visión y audición defectuosa. La DM está presente en aproximadamente el 30% de los pacientes, siendo en la mayoría de los casos de inicio antes de los 25 años. El tratamiento suele comenzar por antidiabéticos orales, pero no es raro que se precise insulinoterapia. Para un diagnóstico temprano, se recomienda determinar glucemias de forma aleatoria y sobrecarga oral cuando éstas indiquen su necesidad, para diagnosticar la DM. A pesar de las correlaciones genotipo-fenotipo que se han descrito, no es posible predecir con precisión el resultado clínico específico en cualquier individuo basada en el genotipo; la diabetes mellitus no muestra una correlación clara con el tamaño de la expansión de tripletes GAA, pero si hay una correlación entre la incidencia de la diabetes mellitus y la edad más temprana de inicio de síntomas⁽⁷²⁻⁷⁵⁾.

Ataxia-Telangiectasia [OMIM # 208900]: enfermedad autosómica recesiva, ocasionada por mutaciones en el gen ATM (11q22.3), que se expresa de forma ubicua y codifica una proteína quinasa que juega un papel fundamental en el control de la reparación del ADN.

Clínicamente se caracteriza por presentar inmunodeficiencia combinada grave (que afecta principalmente a la respuesta inmune humoral), con ataxia cerebelosa progresiva y radiosensibilidad extrema. La prevalencia en Estados Unidos oscila entre 1:40.000 y 1:100.000. Los hallazgos clínicos son los signos neurológicos, las telangiectasias, y la mayor susceptibilidad a infecciones y a determinados tipos de cáncer. Hay una clara correlación genotipo-fenotipo; la mutación c.5762-1050A>G se asocia con un deterioro neurológico algo más lento, inicio más tardío de los síntomas, radiosensibilidad intermedia, y poco o ningún riesgo de cáncer. Las mutaciones c.7271T>G, c.8147T>C, y c.8494C>T han sido asociadas con un fenotipo más leve y una vida más larga. Las alteraciones endocrinas que pueden presentar son retraso puberal, intolerancia a la glucosa, o DM insulinoresistente, de inicio infantil. En un estudio realizado por Don S. et al., cinco pacientes con ataxia-telangiectasia documentada molecularmente, tenían una forma inusual de la DM, caracterizada por hiperglucemia marcada, resistencia a la cetosis, ausencia de glucosuria y niveles de insulina en plasma marcadamente elevados en respuesta a la administración de glucosa. En los pacientes con ataxia telangiectasia se recomienda el cribado periódico para diagnosticar tempranamente la DM⁽⁷⁶⁻⁸⁰⁾.

Stiffman síndrome [OMIM # 184850]: se trata de un trastorno neurológico esporádico, de inicio en la edad adulta, que consiste en rigidez fluctuante en tronco y extremidades, espasmos musculares dolorosos, fobia a tareas específicas, respuesta exagerada de sobresalto y deformidades anquilosantes como hiperlordosis lumbar. Se estima una prevalencia aproximada de 1:1.000.000. Se ha asociado con trastornos endocrinológicos de origen autoinmune como diabetes mellitus, tiroiditis, déficit de hormonas hipofisarias, e insuficiencia suprarrenal. Alrededor del 30% de los pacientes con este síndrome presentan DM autoinmune de inicio en la edad adulta, que requieren de insulinoterapia^(77, 81).

Neuropatía hereditaria motora y sensorial, tipo Okinawa [OMIM # 604484]: enfermedad neurodegenerativa por mutaciones en el gen TFG (3q12.2) que codifica una oncoproteína y de transmisión autosómica dominante. Suele manifestarse en el adulto joven como debilidad y atrofia muscular proximal con elevación de la CK, calambres musculares y fasciculaciones, con posterior aparición de deterioro sensorial distal. Su prevalencia es desconocida. El trastorno es lentamente progresivo y clínicamente se asemeja a la esclerosis lateral amiotrófica, presenta una alta incidencia de hiperlipidemia y DM que generalmente se controla bien con antidiabéticos orales^(82, 83).

Síndromes de envejecimiento asociados a DM

Síndrome de Werner [OMIM # 277700]: ocasionada por mutaciones en el gen WRN (8p12) que codifica

para una helicasa, que está involucrada en muchos aspectos del metabolismo de ADN, incluyendo la transcripción, la replicación, la recombinación y reparación, se transmite de forma autosómica recesiva, y se caracteriza por un envejecimiento prematuro de aparición en la tercera década de la vida, esclerodermia especialmente en las extremidades, cataratas, calcificaciones subcutáneas, arteriosclerosis prematura, y DM. Se han descrito también otros hallazgos como talla baja, extremidades delgadas, y nariz picuda. La prevalencia varía con los niveles de consanguinidad en la población; en Japón varía entre 1:20.000 a 1:40.000 y en Estados Unidos se estima en 1:200.000. La DM aparece en aproximadamente el 71% por alteración progresiva del metabolismo de la glucosa, por lo que se recomienda en los pacientes con este síndrome que se realicen una prueba de cribado al menos anualmente con niveles de glucosa, hemoglobina glicosilada o una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La pioglitazona se ha mostrado útil en el tratamiento de la DM ⁽⁸⁴⁻⁸⁹⁾.

Síndrome de Mulvihill-Smith (progeria - estatura baja - nevus pigmentados) [OMIM # 176690]: enfermedad autosómica recesiva de prevalencia no estimada. Se caracteriza por envejecimiento prematuro, nevus pigmentados múltiples, falta de grasa facial subcutánea, microcefalia, talla baja, hipoacusia neurosensorial, déficit cognitivo y DM de instauración progresiva. Se ha señalado que la troglitazona mejora la intolerancia a la glucosa mediada por el aumento de sensibilidad a la insulina ^(90, 91).

Enfermedades mitocondriales con DM

Las enfermedades mitocondriales tienen afectación multisistémica, pero son clínicamente heterogéneas, dependiendo en gran medida de la proporción de ADN mitocondrial normal y mutado que existe en un tejido concreto (heteroplasmia). No siguen un patrón de herencia mendeliano pues el ADN mitocondrial es de linaje materno, por lo cual son de herencia materna.

Síndrome de Ballinger-Wallace (diabetes mellitus y sordera de herencia materna) [OMIM # 520000]: enfermedad mitocondrial caracterizada por hipoacusia neurosensorial y DM que se manifiestan en la edad adulta. Es ocasionada por deleciones en el ADN mitocondrial y por mutaciones en los siguientes genes mitocondriales MTTE, MTTL1, MTTK, que codifican para ARN de transferencia. La prevalencia de esta enfermedad se desconoce. Algunos pacientes pueden tener características adicionales observadas en otros trastornos mitocondriales, incluyendo retinopatía pigmentaria, ptosis, cardiomiopatía, miopatía, problemas renales, y síntomas neuropsiquiátricos. La DM asociada se manifiesta clínicamente en la tercera década de la vida de media. Son pacientes con un índice de masa corporal normal o bajo, y menos de la mitad de los pacientes

progresan hasta requerir terapia con insulina. Un 20% de casos, sin embargo presentan una DM más agresiva al debut, que simula una diabetes tipo 1, con cetoacidosis ⁽⁹²⁻⁹⁵⁾.

Síndrome de Kearns-Sayre [OMIM #530000]: enfermedad mitocondrial caracterizada por aparición antes de los 20 años de oftalmoplejía externa, ptosis, retinitis pigmentaria y trastornos de la conducción cardíaca. Se estima una prevalencia entre 1-3:100.000. Los síntomas asociados más frecuentemente incluyen sordera, miocardiopatía, ataxia, hiperproteínoorraquia, déficit cognitivo, miopatía esquelética, trastornos intestinales, insuficiencia renal, DM, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison. La DM asociada ocurre por insulinoopenia primaria y es de comienzo en la edad pediátrica, precisando tratamiento sustitutivo con insulina. La DM afecta aproximadamente al 13% de los pacientes afectados, por lo que se recomienda cribado periódico del metabolismo hidrocarbonado para su detección temprana ⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾.

Síndrome de Pearson [OMIM #557000]: enfermedad mitocondrial caracterizada por anemia sideroblástica refractaria, vacuolización de los precursores de la médula ósea y disfunción exocrina del páncreas. Se han descrito alrededor de 60 casos. Los hallazgos clínicos son bajo peso al nacer, disfunción pancreática exocrina, fibrosis pancreática, atrofia esplénica, mala absorción intestinal, síndrome de Fanconi renal, y acidosis láctica. La DM ocurre también por insulinoopenia, por lo que precisa insulino terapia. Tiene una alta tasa de mortalidad en niños y algunos pacientes que sobreviven desarrollan un síndrome de Kearns-Sayre ^(100, 101).

Síndrome de Rotig [OMIM # 560000]: ocasionada por duplicación parcial del ADN mitocondrial, esta enfermedad se caracteriza por presentar tubulopatía proximal renal, diabetes DM y ataxia cerebelosa. Descrita por primera vez por Rotig et al. en 1992 que publica dos hermanas con la patología. Se desconoce su prevalencia. Otros hallazgos clínicos asociados son sordera, ptosis, retinitis pigmentosa, hepatomegalia, alteraciones gastrointestinales, osteoporosis, raquitismo, pigmentación moteada de áreas foto expuestas, hipotonía, y regresión psicomotora. La diabetes es ocurre por insulinoopenia, por lo que precisa tratamiento sustitutivo con insulina ⁽¹⁰²⁾.

Miopatía mitocondrial con diabetes [OMIM #500002]: enfermedad mitocondrial que presenta debilidad facial, debilidad en los músculos orbiculares, miopatía proximal, hipotonía, retraso motor, déficit cognitivo, ataxia cerebelosa, disartria, hiporreflexia y diabetes mellitus que suele iniciarse en la edad adulta. En la biopsia de músculo se puede observar fibra roja rasgada, y acumulación de lípidos. Su prevalencia es desconocida. Es ocasionada por mutaciones en el gen mitocondrial MTTE que codifica para un ARN de transferencia ^(103, 104).

Otros

Síndrome de Johanson-Blizzard [OMIM #243800]: enfermedad autosómica recesiva consecuencia de mutaciones en el gen UBR1 (15q15.2) que codifica una proteína ubiquitina ligasa E3, que podría estar involucrada en la homeostasis pancreática. Clínicamente caracterizada por presentar pobre crecimiento, déficit cognitivo, hallazgos fenotípicos como microcefalia, aplasia o hipoplasia de las alas nasales dando lugar a una nariz picuda, patrón anormal de la distribución del cabello o defectos del cuero cabelludo, estrabismo, fístula cutáneo-lacrimal, oligodoncia, defectos septales cardíacos, mamilas pequeñas, ausencia de areolas, ano imperforado o ano en localización anterior, alteraciones en los genitales, y manchas café con leche. La prevalencia se estima entre 1:250.000. Otras características incluyen hipotiroidismo, hipoacusia neurosensorial, insuficiencia exocrina pancreática y DM de inicio infantil⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾.

Síndrome de Herrmann [OMIM # 172500]: enfermedad autosómica dominante caracterizada por presentar diabetes mellitus, nefropatía, epilepsia y sordera. Su prevalencia no se ha establecido. Otros hallazgos neurológicos son la ataxia, nistagmos horizontales, y depresión, entre otros. Descrito por primera vez por Herrmann et al., en 1964 en una familia en la que encuentran 14 miembros afectados a lo largo de 5 generaciones⁽¹⁰⁸⁾.

Síndrome de Williams (Williams-Beuren) [OMIM # 194050]: desorden multisistémico. Causado por una delección de 1,5 a 1,8 Mb en la región cromosómica 7q11.23, que contiene aproximadamente 28 genes. Se caracteriza clínicamente por cardiopatía congénita – con frecuencia la estenosis valvular supraaórtica – en el 75 % de los casos, retraso psicomotor, facies característica y un perfil cognitivo y conductual específico. Se estima una prevalencia de 1:7.000. Las alteraciones endocrinas que puede presentar son hipercalcemia, intolerancia a la glucosa que puede evolucionar a DM en la edad adulta, pubertad precoz e hipotiroidismo subclínico. El cribado para la DM se recomienda a partir de los 30 años, realizando una sobrecarga oral de glucosa, que en caso de resultar normal, debe repetirse cada 5 años. El fenotipo varía en función del tamaño de la delección y de los genes involucrados^(109, 110).

Síndrome Wolcott-Rallison [OMIM # 226980]: enfermedad autosómica recesiva ocasionada por mutaciones en el gen EIF2AK3 (2p11.2) que codifica una proteína que fosforila la subunidad alfa del factor 2 iniciación-transcripción eucariótico conduciendo a su inactivación, y por lo tanto a una rápida reducción de la iniciación de la traducción y la represión de la síntesis de proteínas. Clínicamente se caracteriza por asociar DM neonatal permanente, – aunque a veces puede retrasarse su aparición hasta la infancia temprana, – dis-

plasia epifisaria, y con el tiempo aparecen osteoporosis y retraso del crecimiento. Otras manifestaciones multisistémicas frecuentes incluyen disfunción hepática y renal, retraso mental y anomalías cardiovasculares. Su prevalencia se desconoce, pero se menciona que es la causa genética más frecuente de diabetes neonatal permanente en familias consanguíneas. Precisa tratamiento sustitutivo con insulina⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾.

Síndrome de Woodhouse-Sakati [OMIM # 241080]: es ocasionado por mutaciones en el gen DCAF17 (2q31.1) que codifica para una proteína transmembrana nuclear, y se transmite de forma autosómica recesiva. Se caracteriza por hipogonadismo (que puede ser tanto hipo como hipergonadotropo), alopecia, DM que suele manifestarse en la adolescencia y que precisa terapia sustitutiva con insulina, déficit intelectual y signos extrapiramidales con movimientos coreoatetoides y distonía. Se desconoce su prevalencia^(114, 115).

Síndrome de Bloom [OMIM # 210900]: enfermedad ocasionada por mutaciones en el gen BML (15q26.1) que codifica una proteína relacionada con la subunidad RecQ de DExH helicasa de ADN, que participa en la reparación y replicación del ADN, que les confiere gran inestabilidad cromosómica. Se transmite siguiendo un patrón autosómico recesivo. Clínicamente asocia déficit de crecimiento pre y postnatal proporcionado, sensibilidad extrema a la radiación ultravioleta, telangiectasias, hipo e hiperpigmentación de la piel, predisposición a la malignización, microcefalia con dolicocefalia, hipoplasia malar, pabellones auriculares y nariz prominentes, sindactilia, polidactilia, clinodactilia del quinto dedo, enfermedad pulmonar crónica, infertilidad, , deficiencia de inmunoglobulinas. Se han comunicado pocos casos en la literatura, teniendo un registro de menos de 300 casos conocidos. La DM se presenta en aproximadamente el 18% de los pacientes y el promedio de edad de presentación son los 26 años^(116, 117).

Síndrome AREDYLD [OMIM # 207780]: enfermedad caracterizada por presentar diabetes lipotrófica, y displasia acra-renal-ectodérmica. Su prevalencia se desconoce. Los hallazgos clínicos son prognatismo, nariz peculiar, hipotricosis generalizada, y diabetes lipotrófica. El manejo de la DM se realiza en primer lugar con antidiabéticos orales y en muchos casos requieren insulino terapia^(118, 119).

Conclusiones

La mayor parte de los síndromes genéticos descritos que asocian algún tipo de DM se transmiten siguiendo un patrón autosómico recesivo, exceptuando las enfermedades mitocondriales.

La diabetes puede aparecer como consecuencia de alteraciones en el desarrollo del páncreas, o por altera-

ciones en el mecanismo de acción de la insulina, en donde juega un importante papel su acción sobre el tejido adiposo, y otros por alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN. Otras son enfermedades metabólicas sistémicas, en las que se afecta también el metabolismo de los hidratos de carbono, que con frecuencia puede progresar hacia una diabetes franca (Figura 1).

Aunque hay una gran variabilidad en las características fenotípicas de estos síndromes, se pueden agrupar en: -Síndromes asociados con la falta del desarrollo o la degeneración pancreática, -Diabetes neonatal sin alteración pancreática, -Errores innatos del metabolismo asociado a DM, -Defectos genéticos de la acción de la insulina, -Enfermedades neurológicas y neuro-

musculares asociadas DM, -Síndromes de envejecimiento asociados a DM, -Enfermedades Mitocondriales con DM, -Síndromes genéticos con lipodistrofia asociado a DM y Otros.

Esta revisión tiene como objetivo recordar estas formas de DM que son menos frecuentes, y cuyo conocimiento nos puede ayudar para diagnosticar cuadros complejos, lo que sería de utilidad por la variabilidad de repercusiones relacionadas con el diagnóstico, y las complicaciones asociadas a la DM, su pronóstico, y el manejo en algunos casos, así como para guiar el consejo genético para los pacientes que como síntoma presentan diabetes asociada con un espectro amplio de anomalías.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de los Síndromes Genéticos asociados a DM según el inicio de aparición de la DM.

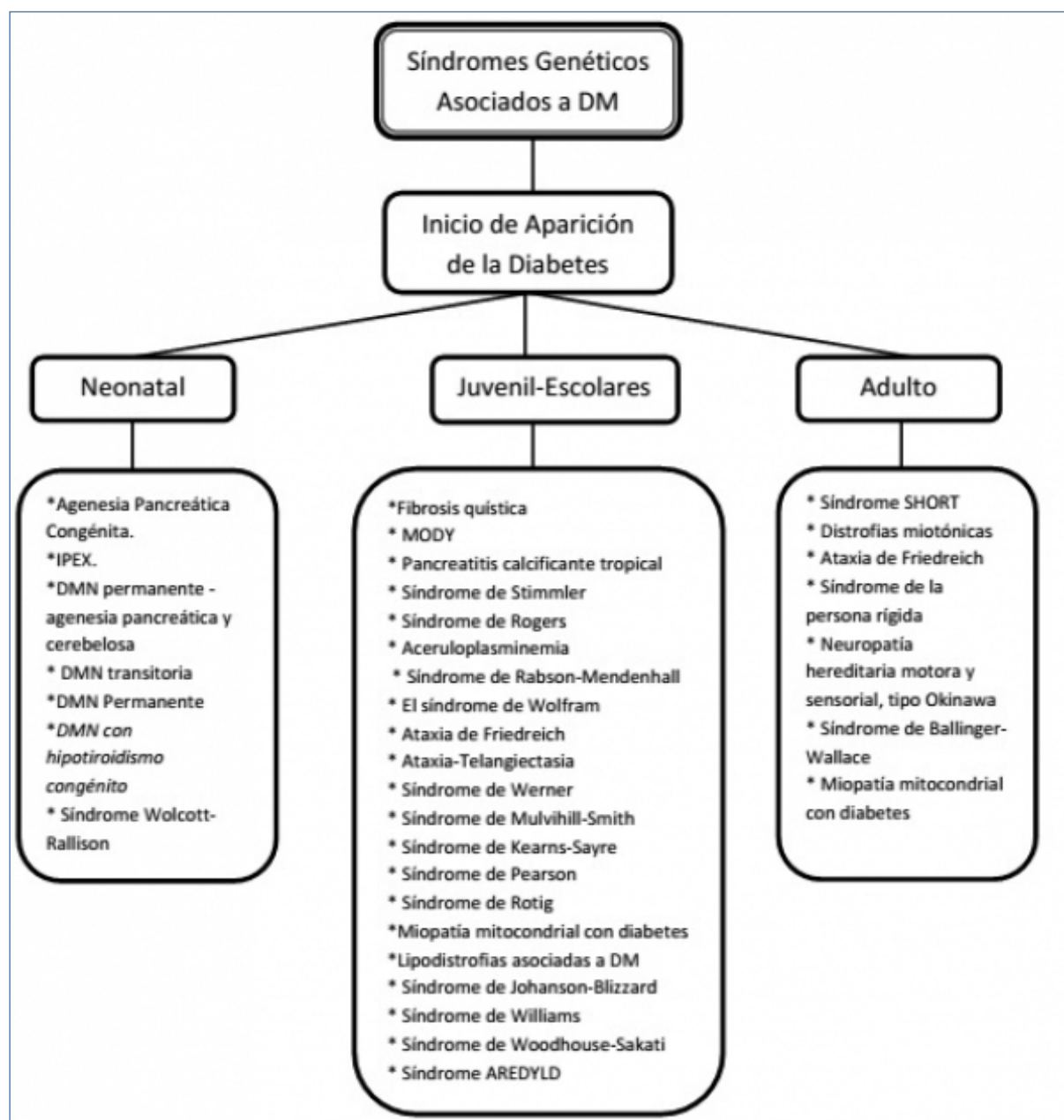


Tabla 1. Función de genes relacionados a Síndromes Genéticos asociados a DM.

| Síndrome | Gen | Locus | Función |
|---|-------------------------------|---------------------------------------|---|
| Agnesia pancreática congénita | PDX1 | 13q12.1 | Codifica el factor de transcripción del factor 1 del promotor de la insulina (IPF1) |
| IPEX | FOXP3 | Xp11.23 | Codifica una proteína miembro de la familia de reguladores de la transcripción |
| Diabetes mellitus neonatal permanente - agnesia pancreática y cerebelosa: | PTF1A | 10p12.2 | Codifica una proteína que conforma el complejo del factor de transcripción 1 del páncreas, que tiene un rol en el desarrollo del páncreas |
| Fibrosis quística | CFTR | 7q31.2 | Codifica una proteína transportadora de iones de cloro |
| Cistinosis | CTNS | 17p13 | Codifica la cistinosina, involucrada en el transporte de cisteína en el lisosoma |
| Pancreatitis calcificante tropical | SPINK1 | 5q32 | Codifica una proteína inhibidora de tripsina, su función fisiológica es evitar la activación prematura catalizada por tripsina de zimógenos dentro del páncreas |
| Diabetes mellitus neonatal permanente | GCK INS KCNJ11 ABCC8 | 7p13 11p15.5 11p15.1 11p15.1 | Desempeñan un papel crítico en el desarrollo, supervivencia y función de las células β pancreáticas |
| Diabetes mellitus neonatal con hipotiroidismo congénito | GLIS3 | 9p24.2 | Codifica una proteína que funciona como represora y activadora de la transcripción y está involucrada específicamente en el desarrollo de las células beta del páncreas, el tiroides, los ojos, el hígado y los riñones |
| Síndrome de Rogers | SLC19A2 | 1q23.3 | Codifica una proteína transportadora de tiamina de alta afinidad |
| Aceruloplasminemia | CP | 3q23-q25 | Codifica una metaloproteína, que está involucrada en el transporte de hierro a través de la membrana celular |
| Síndrome SHORT | PIK3R1 | 5q13.1 | Codifica la subunidad regulatoria de la enzima fosfatidilinositol 3 quinasa que juega un rol importante en el metabolismo de acción de la insulina |
| Síndrome de Rabson-Mendenhall | INSR | 19p13.3-p13.2 | Codifica el receptor de la insulina |
| Neuropatía hereditaria motora y sensorial, tipo Okinawa | TFG | 3q12.2 | Codifica una oncoproteína |
| Distrofia miotónica tipo 1 | DMPK | 19q13.32 | Codifica una serina /treonina proteína quinasa necesaria para el mantenimiento estructura y función del músculo esquelético |
| Distrofia miotónica tipo 2 | ZNF9 | 3q21.3 | Codifica una proteína de unión ácido nucleico con siete dominios de dedos de zinc |
| Síndrome de Wolfram | WFS1 | 4p16.1 | Codifica una proteína transmembrana que participa en la regulación de la homeostasis celular de calcio |
| Ataxia de Friedreich | FRDA | 9q21.11 | Codifica una proteína mitocondrial implicada en la regulación del transporte de hierro mitocondrial y la respiración |

| | | | |
|--|-----------------------|-------------|---|
| Ataxia-telangiectasia | ATM | 11q22.3 | Codifica una proteína quinasa que juega un papel fundamental en el control de la reparación de la rotura de doble cadena en el ADN |
| Síndrome de Werner: | WRN | 8p12 | Codifica para una helicasa, involucrada en muchos aspectos del metabolismo de ADN |
| Síndrome de Ballinger-Wallace | MTTE MTTL1 MTTK | Mitocondria | Codifican para ARN de transferencia |
| Miopatía mitocondrial con diabetes | MTTE | Mitocondria | Codifican para ARN de transferencia |
| Lipodistrofia familiar parcial tipo Dunnigan | LMNA | 1q22 | Codifica una laminina nuclear que proporciona un marco para la envoltura nuclear y también puede interactuar con la cromatina |
| Síndrome Berardinelli-Seip | CAV1 | 7q31.1 | Codifica una proteína que forma parte de de las caveolas (raft lipídico) de la membrana plasmática, actúa como andamio para las caveolas |
| Displasia mandíbuloacra con lipodistrofia tipo B | ZMPSTE24 | 1p34.2 | Codifica una proteína, que está involucrada en dos pasos del clivaje post-transcripcional del residuo terminal carboxílico de las proteínas farnesiltransferasa |
| Síndrome de Johanson-Blizzard | UBR1 | 15q15.2 | Codifica una proteína ubiquitina ligasa E3, puede estar involucrada en la homeostasis pancreática |
| Síndrome de Woodhouse-Sakati | DCAF17 | 2q31.1 | Codifica para una proteína transmembrana nuclear |
| Síndrome Wolcott-Rallison | EIF2AK3 | 2p11.2 | Codifica una proteína que fosforila la subunidad alfa del factor 2 iniciación-transcripción eucariótico, conduciendo a su inactivación |
| Síndrome de Bloom | BML | 15q26.1 | Codifica una proteína relacionada con la subunidad RecQ de DEXH helicasa de ADN, que participa en la reparación y replicación del ADN |

Conflicto de intereses

los autores declaran no tener conflicto de intereses potencial alguno en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

- Harris MI. Classification and diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Prim Care*. 1988;15(2):205-25.
- Meece J. Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Complications. *Int J Pharm Compd*. 2003;7(1):17-20.
- Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):384-6.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. *The Lancet*. 2011;378(9785):31-40.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.
- Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av Diabetol*. 2010. p. 95-100.
- Raquel B. Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes Madrid: *Av Diabetol*. 2007. p. 333- 40.

8. Ledermann HM. Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? *The Lancet*. 1995;345 (8950):648.
9. Cammidge PJ. DIABETES MELLITUS AND HEREDITY. *Br Med J*. 1928;2(3538):738-41.
10. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(Pt 5):403-15.
11. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343:d6044.
12. Leslie R, Mark G. Diabetes Mellitus. In: David R, Reed P, Bruce K, editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics* 6ed. USA: Elsevier Ltd; 2013. p. 1-58.
13. Shield JP. Neonatal diabetes: new insights into aetiology and implications. *Horm Res*. 2000;53 Suppl 1:7-11.
14. Mackay DJ, Temple IK. Transient neonatal diabetes mellitus type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(3):335-42.
15. Al-Matary A, Hussain M, Nahari A, Ali J. Permanent neonatal diabetes mellitus. *Am J Case Rep*. 2012;13:143-5.
16. Rubio-Cabezas O, Klupa T, Malecki MT, Consortium C. Permanent neonatal diabetes mellitus-the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(3):323-33.
17. Siahianidou T, Mandyla H, Doudounakis S, Anagnostakis D. Hyperglycaemia and insulinopenia in a neonate with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2005;94(12):1837-40.
18. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Toskes PP, Andres J, Rosenbloom AL. Congenital pancreatic hypoplasia: a syndrome of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. *J Pediatr*. 1986;109(3):465-8.
19. Nicolino M, Claiborn KC, Senée V, Boland A, Stoffers DA, Julier C. A novel hypomorphic PDX1 mutation responsible for permanent neonatal diabetes with subclinical exocrine deficiency. *Diabetes*. 2010;59 (3):733-40.
20. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27(1):20-1.
21. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet*. 2002;39(8):537-45.
22. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, Fleischmann C, Coleman RJ, Garrett C, et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet*. 2004;36(12):1301-5.
23. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007;335(7632):1255-9.
24. Barrio R. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R131-R41.
25. Schneider JA, Schulman JD. Cystinosis: a review. *Metabolism*. 1977;26(7):817-39.
26. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002;347(2):111-21.
27. Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Naudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int*. 2012;81(2):179-89.
28. Bhatia E, Choudhuri G, Sikora SS, Landt O, Kage A, Becker M, et al. Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1020-5.
29. Subhash R, Iyob VA, Natesh B. Tropical calcific pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(12): A30.
30. Mohan V, Chari ST, Hitman GA, Suresh S, Madanagopalan N, Ramachandran A, et al. Familial aggregation in tropical fibrocalculous pancreatic diabetes. *Pancreas*. 1989;4(6):690-3.
31. Reyes J, Ginard D, Barranco L, Riera J, Obrador A. Pancreatitis crónica tropical en una paciente joven. *Gastroenterología y Hepatología*. 2001;24(9):440-3.
32. Taha D, Barbar M, Kanaan H, Williamson Balfe J. Neonatal diabetes mellitus, congenital hypothyroidism, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, and congenital glaucoma: a new autosomal recessive syndrome? *Am J Med Genet A*. 2003;122A(3):269-73.
33. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, Feng D, Blanc H, Cossec JC, et al. Mutations in GLIS3 are res-

- possible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet.* 2006;38(6):682-7.
34. Stimmler L, Jensen N, Toseland P. Alaninuria, associated with microcephaly, dwarfism, enamel hypoplasia, and diabetes mellitus in two sisters. *Arch Dis Child.* 1970;45(243):682-5.
35. Bergmann AK, Sahai I, Falcone JF, Fleming J, Bagg A, Borgna-Pignati C, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anemia: identification of novel compound heterozygotes and mutation update. *J Pediatr.* 2009;155(6):888-92.e1.
36. Mandel H, Berant M, Hazani A, Naveh Y. Thiamine-dependent beriberi in the "thiamine-responsive anemia syndrome". *N Engl J Med.* 1984;311(13):836-8.
37. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, MacGillivray RT, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(7):2539-43.
38. Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5 Suppl):972S-7S.
39. Miyajima H, Kohno S, Takahashi Y, Yonekawa O, Kanno T. Estimation of the gene frequency of aceruloplasminemia in Japan. *Neurology.* 1999;53(3):617-9.
40. Koenig R, Brendel L, Fuchs S. SHORT syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2003;12(1):45-9.
41. Thauvin-Robinet C, Auclair M, Duplomb L, Caron-Debarle M, Avila M, St-Onge J, et al. PIK3R1 mutations cause syndromic insulin resistance with lipodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2013;93(1):141-9.
42. Chung BK, Gibson WT. Autosomal dominant PIK3R1 mutations cause SHORT syndrome. *Clin Genet.* 2014;85(3):228-9.
43. Elsas LJ, Endo F, Strumlauf E, Elders J, Priest JH. Leprechaunism: an inherited defect in a high-affinity insulin receptor. *Am J Hum Genet.* 1985;37(1):73-88.
44. Hone J, Accili D, al-Gazali LI, Lestringant G, Orban T, Taylor SI. Homozygosity for a new mutation (Ile119->Met) in the insulin receptor gene in five sibs with familial insulin resistance. *J Med Genet.* 1994;31(9):715-6.
45. al-Gazali LI, Khalil M, Devadas K. A syndrome of insulin resistance resembling leprechaunism in five sibs of consanguineous parents. *J Med Genet.* 1993;30(6):470-5.
46. Rabson SM, Mendenhall EN. Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus; report of 3 cases. *Am J Clin Pathol.* 1956;26(3):283-90.
47. Moncada VY, Hedo JA, Serrano-Rios M, Taylor SI. Insulin-receptor biosynthesis in cultured lymphocytes from an insulin-resistant patient (Rabson-Mendenhall syndrome). Evidence for defect before insertion of receptor into plasma membrane. *Diabetes.* 1986;35(7):802-7.
48. Aguado Lobo I, Garcia Cuartero B, González Vergaz A. [Rabson-Mendenhall syndrome]. *An Pediatr (Barc).* 2011;74(5):349-50.
49. Cochran E, Young JR, Sebring N, DePaoli A, Oral EA, Gorden P. Efficacy of recombinant methionyl human leptin therapy for the extreme insulin resistance of the Rabson-Mendenhall syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1548-54.
50. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med.* 1976;294(14):739-45.
51. Moller DE, Cohen O, Yamaguchi Y, Assiz R, Grogan F, Eberle A, et al. Prevalence of mutations in the insulin receptor gene in subjects with features of the type A syndrome of insulin resistance. *Diabetes.* 1994;43(2):247-55.
52. Seemanová E, Rüdiger HW, Dreyer M. Autosomal dominant insulin resistance syndrome due to postbinding defect. *Am J Med Genet.* 1992;44(6):705-12.
53. Ojamaa K, Hedo JA, Roberts CT, Moncada VY, Gorden P, Ullrich A, et al. Defects in human insulin receptor gene expression. *Mol Endocrinol.* 1988;2(3):242-7.
54. Melis R, Pruett PB, Wang Y, Longo N. Gene expression in human cells with mutant insulin receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;307(4):1013-20.
55. Krook A, O'Rahilly S. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1996;10(1):97-122.
56. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1220-34.

57. Garg A. Gender differences in the prevalence of metabolic complications in familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1776-82.
58. Garavelli L, D'Apice MR, Rivieri F, Bertoli M, Wischmeijer A, Gelmini C, et al. Mandibuloacral dysplasia type A in childhood. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(10):2258-64.
59. Agarwal AK, Garg A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:175-99.
60. Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D, Sebag G, De Kerdanet M, Huet F, et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipoatrophy. *Pediatrics.* 2007;120(2):e291-6.
61. Anderson RG. The caveolae membrane system. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:199-225.
62. Köbberling J, Dunnigan MG. Familial partial lipodystrophy: two types of an X linked dominant syndrome, lethal in the hemizygous state. *J Med Genet.* 1986;23(2):120-7.
63. Herbst KL, Tannock LR, Deeb SS, Purnell JQ, Brunzell JD, Chait A. Köbberling type of familial partial lipodystrophy: an underrecognized syndrome. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1819-24.
64. Agarwal AK, Fryns JP, Auchus RJ, Garg A. Zinc metalloproteinase, ZMPSTE24, is mutated in mandibuloacral dysplasia. *Hum Mol Genet.* 2003;12(16):1995-2001.
65. Musova Z, Mazanec R, Krepelova A, Ehler E, Vales J, Jaklova R, et al. Highly unstable sequence interruptions of the CTG repeat in the myotonic dystrophy gene. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(7):1365-74.
66. Heatwole C, Johnson N, Goldberg B, Martens W, Moxley R. Laboratory abnormalities in patients with myotonic dystrophy type 2. *Arch Neurol.* 2011;68(9):1180-4.
67. Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, Takahashi MP, Saito T, Yasui K, et al. A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *J Neurol Sci.* 2009;276(1-2):60-5.
68. Savkur RS, Philips AV, Cooper TA, Dalton JC, Moseley ML, Ranum LP, et al. Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy type 2. *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1309-13.
69. Rendtorff ND, Lodahl M, Boulahbel H, Johansen IR, Pandya A, Welch KO, et al. Identification of p. A684V missense mutation in the WFS1 gene as a frequent cause of autosomal dominant optic atrophy and hearing impairment. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(6):1298-313.
70. Yuca SA, Rendtorff ND, Boulahbel H, Lodahl M, Tranebjærg L, Cesur Y, et al. Rapidly progressive renal disease as part of Wolfram syndrome in a large inbred Turkish family due to a novel WFS1 mutation (p.Leu511Pro). *Eur J Med Genet.* 2012;55(1):37-42.
71. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *The Lancet.* 1995;346(8988):1458-63.
72. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet.* 2000;37(1):1-8.
73. Delatycki MB, Corben LA. Clinical features of Friedreich ataxia. *J Child Neurol.* 2012;27(9):1133-7.
74. Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med.* 1996;335(16):1169-75.
75. Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ, Nicholson GA, Nassif N, Storey E, et al. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet.* 1999;87(2):168-74.
76. Jaspers NG, Gatti RA, Baan C, Linssen PC, Bootsma D. Genetic complementation analysis of ataxia telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome: a survey of 50 patients. *Cytogenet Cell Genet.* 1988;49(4):259-63.
77. Sanal O, Wei S, Foroud T, Malhotra U, Concannon P, Charmley P, et al. Further mapping of an ataxia-telangiectasia locus to the chromosome 11q23 region. *Am J Hum Genet.* 1990;47(5):860-6.
78. Sutton IJ, Last JI, Ritchie SJ, Harrington HJ, Byrd PJ, Taylor AM. Adult-onset ataxia telangiectasia due to ATM 5762ins137 mutation homozygosity. *Ann Neurol.* 2004;55(6):891-5.
79. Stankovic T, Kidd AM, Sutcliffe A, McGuire GM, Robinson P, Weber P, et al. ATM mutations and phenotypes in ataxia-telangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer. *Am J Hum Genet.* 1998;62(2):334-45.

80. Schallch DS, McFarlin DE, Barlow MH. An unusual form of diabetes mellitus in ataxia telangiectasia. *N Engl J Med.* 1970;282(25):1396-402.
81. Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988;318(16):1012-20.
82. Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, et al. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet.* 2012;91(2):320-9.
83. Takashima H, Nakagawa M, Nakahara K, Suehara M, Matsuzaki T, Higuchi I, et al. A new type of hereditary motor and sensory neuropathy linked to chromosome 3. *Ann Neurol.* 1997;41(6):771-80.
84. Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG. Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore).* 1966;45(3):177-221.
85. Meisslitzer C, Ruppitsch W, Weirich-Schwaiger H, Weirich HG, Jabkowsky J, Klein G, et al. Werner syndrome: characterization of mutations in the WRN gene in an affected family. *Eur J Hum Genet.* 1997;5(6):364-70.
86. Satoh M, Imai M, Sugimoto M, Goto M, Furuichi Y. Prevalence of Werner's syndrome heterozygotes in Japan. *The Lancet.* 1999;353(9166):1766.
87. Martin GM, Oshima J, Gray MD, Poot M. What geriatricians should know about the Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(9):1136-44.
88. Takemoto M, Mori S, Kuzuya M, Yoshimoto S, Shimamoto A, Igarashi M, et al. Diagnostic criteria for Werner syndrome based on Japanese nationwide epidemiological survey. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13(2):475-81.
89. Yokote K, Honjo S, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Mori S, et al. Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(9):1582-3.
90. Yagihashi T, Kato M, Izumi K, Kosaki R, Yago K, Tsubota K, et al. Case report: Adult phenotype of Mulvihill-Smith syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(3):496-500.
91. Izumino K, Sakamaki H, Ishibashi M, Takino H, Yamasaki H, Yamaguchi Y, et al. Troglitazone ameliorates insulin resistance in patients with Werner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8): 2391-5.
92. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaFargue D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001;134(9 Pt 1):721-8.
93. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, de Vijlder MF, Struyvenberg PA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet.* 1992;1(5):368-71.
94. Vialettes BH, Paquis-Flucklinger V, Pelissier JF, Bendahan D, Narbonne H, Silvestre-Aillaud P, et al. Phenotypic expression of diabetes secondary to a T14709C mutation of mitochondrial DNA. Comparison with MIDD syndrome (A3243G mutation): a case report. *Diabetes Care.* 1997;20(11):1731-7.
95. Kameoka K, Isotani H, Tanaka K, Azukari K, Fujimura Y, Shiota Y, et al. Novel mitochondrial DNA mutation in tRNA(Lys) (8296A-->G) associated with diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245(2): 523-7.
96. Khambatta S, Nguyen DL, Beckman TJ, Wittich CM. Kearns-Sayre syndrome: a case series of 35 adults and children. *Int J Gen Med.* 2014;7:325-32.
97. Fischel-Ghodsian N, Bohlman MC, Prezant TR, Graham JM, Cederbaum SD, Edwards MJ. Deletion in blood mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr Res.* 1992;31(6):557-60.
98. Poulton J, O'Rahilly S, Morten KJ, Clark A. Mitochondrial DNA, diabetes and pancreatic pathology in Kearns-Sayre syndrome. *Diabetologia.* 1995;38(7): 868-71.
99. Piccolo G, Aschei M, Ricordi A, Banfi P, Lo Curto F, Fratino P. Normal insulin receptors in mitochondrial myopathies with ophthalmoplegia. *J Neurol Sci.* 1989;94(1-3):163-72.
100. Rötig A, Cormier V, Blanche S, Bonnefont JP, Leideist F, Romero N, et al. Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J Clin Invest.* 1990;86(5):1601-8.
101. Jacobs LJ, Jongbloed RJ, Wijburg FA, de Klerk JB, Geraedts JP, Nijland JG, et al. Pearson syndrome and the role of deletion dimers and duplications in the mtDNA. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(1):47-55.

102. Rötig A, Bessis JL, Romero N, Cormier V, Saudubray JM, Narcy P, et al. Maternally inherited duplication of the mitochondrial genome in a syndrome of proximal tubulopathy, diabetes mellitus, and cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet.* 1992;50(2):364-70.
103. Worsfold M, Park DC, Pennington RJ. Familial "mitochondrial" myopathy. A myopathy associated with disordered oxidative metabolism in muscle fibres. 2. Biochemical findings. *J Neurol Sci.* 1973;19(3):261-74.
104. Hao H, Bonilla E, Manfredi G, DiMauro S, Moraes CT. Segregation patterns of a novel mutation in the mitochondrial tRNA glutamic acid gene associated with myopathy and diabetes mellitus. *Am J Hum Genet.* 1995;56(5):1017-25.
105. Al-Dosari MS, Al-Muhsen S, Al-Jazaeri A, Mayerle J, Zenker M, Alkuraya FS. Johanson-Blizzard syndrome: report of a novel mutation and severe liver involvement. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(14):1875-9.
106. Johanson A, Blizzard R. A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption. *J Pediatr.* 1971;79(6):982-7.
107. Zenker M, Mayerle J, Lerch MM, Tagariello A, Zeres K, Durie PR, et al. Deficiency of UBR1, a ubiquitin ligase of the N-end rule pathway, causes pancreatic dysfunction, malformations and mental retardation (Johanson-Blizzard syndrome). *Nat Genet.* 2005;37(12):1345-50.
108. Herrmann C, Aguilar MJ, Sacks OW. HEREDITARY PHOTOMYOCLOMUS ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS, DEAFNESS, NEPHROPATHY, AND CEREBRAL DYSFUNCTION. *Neurology.* 1964;14:212-21.
109. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362(3):239-52.
110. Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol.* 2002;17(4):269-71.
111. Delépine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet.* 2000;25(4):406-9.
112. Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA, Flanagan SE, Edghill EL, Hussain K, et al. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4162-70.
113. al-Gazali LI, Makia S, Azzam A, Hall CM. Wolcott-Rallison syndrome. *Clin Dysmorphol.* 1995;4(3):227-33.
114. Al-Semari A, Bohlega S. Autosomal-recessive syndrome with alopecia, hypogonadism, progressive extra-pyramidal disorder, white matter disease, sensory neural deafness, diabetes mellitus, and low IGF1. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(2):149-60.
115. Alazami AM, Schneider SA, Bonneau D, Pasquier L, Carecchio M, Kojovic M, et al. C2orf37 mutational spectrum in Woodhouse-Sakati syndrome patients. *Clin Genet.* 2010;78(6):585-90.
116. Ellis NA, German J. Molecular genetics of Bloom's syndrome. *Hum Mol Genet.* 1996;5 Spec No:1457-63.
117. Landau JW, Sasaki MS, Newcomer VD, Norman A. Bloom's syndrome. The syndrome of telangiectatic erythema and growth retardation. *Arch Dermatol.* 1966;94(6):687-94.
118. Pinheiro M, Freire-Maia N, Chautard-Freire-Maia EA, Araujo LM, Liberman B. AREDYLD: a syndrome combining an acrorenal field defect, ectodermal dysplasia, lipoatrophic diabetes, and other manifestations. *Am J Med Genet.* 1983;16(1):29-33.
119. Breslau-Siderius EJ, Toonstra J, Baart JA, Koppeschaar HP, Maassen JA, Beemer FA. Ectodermal dysplasia, lipoatrophy, diabetes mellitus, and amastia: a second case of the AREDYLD syndrome. *Am J Med Genet.* 1992;44(3):374-7.
120. www.omim.org
121. www.orpha.net
122. www.genecards.org
123. www.genetests.org/disorders/

Síndrome poliglandular autoinmune en adolescente con trastorno de la conducta alimentaria

Autoimmune polyendocrine syndrome in an adolescent with an eating disorder

Lorena Miñones-Suárez, Patricia Floristán-Resa

Endocrinología Pediátrica. Hospital Reina Sofía. Tudela, Navarra

Palabras clave: *síndrome poliglandular autoinmune, insuficiencia suprarrenal*

Keys Words: *autoimmune polyendocrine syndrome, adrenal insufficiency*

Sra. Directora,

La insuficiencia suprarrenal primaria de origen autoinmune es una entidad infrecuente y de prevalencia desconocida en la edad pediátrica (1). Sus manifestaciones clínicas son a menudo inespecíficas y de presentación insidiosa, lo que contribuye a una demora en el diagnóstico e instauración del tratamiento adecuado (1,2).

Una adolescente de 14 años fue remitida por sospecha de trastorno de la conducta alimentaria de tipo purgativo. Durante los dos meses anteriores se había constatado pérdida del 11% de peso corporal, junto con anorexia, rechazo de la alimentación y amenorrea secundaria. Su familia refería que coincidente con el inicio de la pérdida ponderal, había presentado labilidad emocional tanto en el ámbito familiar como escolar y había disminuido su rendimiento académico y deportivo. Durante la semana previa su sintomatología había empeorado, presentando dolor abdominal de tipo cólico no relacionado con la ingesta, vómitos postprandiales y astenia intensa. No refería alteración

del ritmo intestinal. Se realizó una evaluación psiquiátrica que no demostró alteración de la percepción de la imagen corporal, rechazo ni temor a ganar peso. Sin embargo, mostraba síntomas depresivos leves. La exploración física evidenció moderada afectación del estado general, delgadez (peso: 39,9 kg (-1,5 SDS), talla: 158,6 cms (-0,5 SDS), IMC:15,9 (-1,4 SDS)), piel seca, frialdad acra, y signos de deshidratación moderada. No presentaba manchas ni áreas de hiperpigmentación en piel ni mucosas. La exploración abdominal fue normal. Se constató bradicardia (FC: 63 lpm) e hipotensión (TA:81/52 mmHg). En el estudio inicial destacaba sodio: 131 mmol/L, potasio: 5,1 mmol/L, osmolaridad: 291 mosm/kg; pH 7,34, HCO₃ 24 mmol/L, EB: -0,5 mmol/L, con hematimetría, glucosa, calcio, cloro, urea y creatinina normales. Tras administrar carga de volumen con suero salino fisiológico (NaCl 0,9%), se continuó hidratación intravenosa con solución isotónica (aporte de sodio de 140 mmol/L) durante 48 horas hasta resolución de la hiponatremia. La paciente mostró mejoría inicial, no presentó nuevos vómitos, pero continuó manifestando dolor abdominal y descenso ponderal a pesar de recibir aporte calórico adecuado, por lo que se ampliaron estudios. Las determinaciones hormonales basales fueron cortisol a las 8 am de 0,43 µg/dL (VN:5-15); ACTH: 2.273 ng/L (VN: 6,2-54,7); actividad de renina plasmática (ARP):101 ng/mL (VN:1,31-3,95). Se detectaron anticuerpos anti 21-hidroxilasa de 741,7 U/mL (VN:<1), confirmando el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria de origen autoinmune. El estudio ampliado reveló anticuerpos antigliadina:13,01 kU/L (VN:<6), antitransglutaminasa total IgA-Ig G: 383,89 kU/L (VN:<8) e hipertirotropinemia (TSH:6,63 µUI/mL (VN:0,35-4,47), t4 libre:1,14 ng/dL (VN: 0,79-1,49), con marcadores de autoinmunidad negativos. Se descartó autoinmunidad pancreática y paratiroidea. La ecografía tiroidea y abdominal fueron normales. La biopsia duodenal mostró atrofia leve-moderada de la mucosa con patrón celiaco. Recibió tratamiento con

Correspondencia:

Lorena Miñones-Suárez
Endocrinología Pediátrica
Hospital Reina Sofía
Carretera de Tarazona Km 331500, Tudela, Navarra
E-mail: lminones@cfnavarra.es
E-mail: lorenaminones@gmail.com

hidrocortisona intravenosa 100 mg/m²/día durante 36 horas y posteriormente hidrocortisona oral (12 mg/m²/día) y fludrocortisona 0,1 mg/día, junto con dieta exenta de gluten. La respuesta fue muy favorable. La paciente se mostraba asintomática tras los primeros días de tratamiento, inició ganancia ponderal y se incorporó con normalidad a sus actividades académicas y deportivas. Ocho meses más tarde, había recuperado el 15% de su peso corporal, tenía un IMC normal y mantenía un equilibrio metabólico estable (sodio: 136 mmol/L, potasio 3,8 mmol/L, ACTH: 662 ng/L, ARP: 5,4 ng/dL, aldosterona: 3.63 ng/L). Sin embargo, manifestaba leve astenia. Se comprobó que presentaba hipotiroidismo primario (TSH: 9,8 mU/mL, t4 libre: 0,6 ng/dL) con anticuerpos antiperoxidasa de 285 UI/mL (VN: <35), antitiroglobulina de 20 UI/mL (VN: <60) y signos inflamatorios por infiltración linfocitaria de la glándula tiroidea, por lo que inició tratamiento con levotiroxina, dosis 0,8 µg/kg/día.

La insuficiencia suprarrenal primaria puede tener un comienzo insidioso y síntomas inespecíficos que dificultan o retrasan el diagnóstico poniendo en riesgo vital al paciente, que está expuesto al riesgo de sufrir una crisis adrenal tras una situación de estrés (infección intercurrente, trauma, intervención quirúrgica)⁽²⁾. Algunas de las manifestaciones clínicas de la insuficiencia suprarrenal son comunes a otras entidades que se presentan con mayor frecuencia durante la adolescencia, como los trastornos de la conducta alimentaria. En nuestro caso, la paciente fue diagnosticada de trastorno de la conducta alimentaria tras relacionar la intensa pérdida ponderal con su rechazo hacia la alimentación y los vómitos repetidos, y teniendo en consideración las vehementes referencias familiares en cuanto su irritabilidad y cambio de comportamiento. No se consideró descartar causas orgánicas ni se realizó una valoración psiquiátrica adecuada, lo cual supuso un retraso en el diagnóstico. Cabe señalar que nuestra paciente no presentaba hiperpigmentación cutánea ni de mucosas, siendo éste un signo descrito como presente de forma prácticamente constante entre los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria y de gran valor para establecer la sospecha diagnóstica^(3,4). El diagnóstico se realizó en base a la sintomatología de la paciente y las cifras de cortisol, ACTH, renina y aldosterona basales, siendo innecesario realizar prueba de estímulo con ACTH sintética. El hallazgo de anticuerpos anti 21-hidroxilasa estableció el origen de la hipofunción adrenal, ya que éstos son marcadores de adrenalitis autoinmune y poseen una elevada sensibilidad y especificidad^(5,6). La insuficiencia suprarrenal de origen autoinmune puede aparecer de forma aislada o formando parte de un síndrome poliglandular. Dada la elevada frecuencia de asociación con otras endocrinopatías, es neces-

rio completar el cribado de otros trastornos autoinmunes en todos los pacientes con anticuerpos antiadrenales positivos⁽⁷⁾. En nuestra paciente, la realización de este cribado sistemático permitió detectar la presencia de anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa, realizar una biopsia duodenal y confirmar el diagnóstico de enfermedad celiaca, cuya expresividad clínica había quedado solapada a los síntomas de la insuficiencia suprarrenal crónica.

Entre las determinaciones hormonales basales iniciales destacaba hipertirotropinemia, que interpretamos como consecuencia del intenso déficit glucocorticoide y tendente a la resolución tras el inicio del tratamiento sustitutivo de la función adrenal. Sin embargo, meses más tarde, se confirmó la presencia de una tiroiditis linfocitaria. La asociación entre estas dos entidades llega al 50% de casos⁽⁷⁾, por lo que consideramos necesario determinar de forma periódica la función tiroidea en estos pacientes.

En conclusión, nos gustaría destacar la relevancia de establecer un alto grado de sospecha ante pacientes con síntomas sugestivos de insuficiencia suprarrenal para evitar el riesgo vital que supone demorar el inicio del tratamiento.

Referencias Bibliográficas

1. Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96 (6):E925-8.
2. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF and for the Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics.* 2007;119:E484-94.
3. Malikova J, Flück CE. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(3):145-57.
4. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003; 361: 1881-93.
5. Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev.* 2011;20:161-72.
6. Antal Z, Zhou P. Addison disease. *Pediatr Rev.* 2009;30(12):491-3.
7. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed.* 2003;74(1):9-33.

Edemas en paciente con diabetes mellitus tipo 1

Edema in a diabetes mellitus: 1 patient

Marta Sendarrubias-Alonso¹, Ana Haro-Díaz¹, Esther González-Ruiz De León¹, Carmen María Rivas-Mercado², María Sanz-Fernández³, Marta Sendarrubias Alonso

¹Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

²Pediatría. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

³Unidad de Metabolismo Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Resumen

Los edemas generalizados secundarios a la retención hídrica son una complicación rara del tratamiento con insulina, sobre todo en pacientes jóvenes. Puede aparecer tras la mejora del control glucémico tras el diagnóstico o tras periodos de mal control metabólico, especialmente si ha habido una privación de insulina. El edema se resuelve tras un periodo de días o semanas tras el control glucémico. En casos graves la efedrina puede ser un tratamiento efectivo. Presentamos el caso de una paciente diabética de 12 años, con edema insulínico.

Palabras clave: *edema, Diabetes, diagnóstico, complicaciones*

Abstract

Generalized edema due to water retention is a rare complication of insulin therapy, particularly in young people. Edema may be seen during establishment of improved glycemic control after initial diagnosis and after prolonged periods of poor metabolic control, particularly if there has been significant omission of insulin. The edema spontaneously resolves over a period of days to weeks with continued good glycemic control. In severe cases, ephedrine has been an effective treatment. We present a diabetic patient, aged 12 years, with insulin induced edema.

Keys Words: *edema, Diabetes, diagnosis, complications*

Introducción

El edema insulínico es una entidad definida por la aparición de edema de origen desconocido en un paciente con diabetes tipo 1 o tipo 2 después de la introducción o la intensificación del tratamiento con insulina.

Es una complicación poco frecuente, en el tratamiento de la diabetes mellitus. Su gravedad es variable y se relaciona sobre todo con el inicio del tratamiento, en casos de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), o tipo 2 con mal control glucémico y pacientes con índice de masa corporal muy disminuido.

Caso clínico

Se presenta el caso de una niña de 12 años diagnosticada de DM1 doce días antes de desarrollar el cuadro que nos ocupa. En el debut, la paciente había presentado clínica cardinal de tres semanas de evolución, asociando pérdida importante de peso en los últimos dos meses, que no había sido cuantificada. Estaba en tratamiento tópico con nistatina por candidiasis oral.

No referían antecedentes personales ni familiares de interés, salvo un abuelo paterno con DM 2.

Exploración física: Peso: 61,4 kg (p>97) Talla: 164,5 cm (p95), (Estudio longitudinal y transversal de crecimiento, B. Sobradillo y col.) IMC: 22,69 kg/m² (p93). TA: 101/64 mmHg (p50/p50). Deshidratación estimada del 7%. Estadio V de Tanner. Resto de exploración normal.

Correspondencia:

Marta Sendarrubias-Alonso

Pediatría

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

C/ Doctor Esquerdo, 46, 28007, Madrid

E-mail: marta_senda@hotmail.com

Tabla 1. Pruebas complementarias al debut (previo a inicio de insulinoterapia) y a las 24 horas del inicio de los edemas.

| | |
|--------|--|
| Día 1 | <p>Glucemia 500 mg/dL. Cetonemia 7,9 mmol/L. Gases venosos: pH 7,26, HCO₃⁻: 14 mmol/L. Iones: Na⁺ 132 mmol/L (Na⁺ corregido 138 mmol/L), K⁺: 3,8 mmol/L. Cr: 0,83 mg/dL, Urea: 16 mg/dL. Osmolaridad: 309 mOsm/kg. Péptido C 0,26 nmol/L, insulina: <2,0 mUI/L. HbA1C 16,6 %. Perfil tiroideo normal. Autoinmunidad: anticuerpos anti-adrenales, anti-células parietales gástricas, anti-insulina y anti-tiroideos negativos.</p> |
| Día 13 | <p>Cr: 0,52 mg/dL. Urea: 24mg/dL. Albúmina: 4,1 g/dL. Iones: Na⁺ 141 mmol/L, K⁺ 4,1 mmol/L. Excreción de Na: 1,17%. Orina: sedimento normal. Índice Ca/Pr: 0,09.</p> |

Tras objetivarse cifras elevadas de glucemia, con ceoacidosis moderada, se inicia fluidoterapia máximo a 1,7 L/m²/día durante 24 horas y perfusión continua de insulina a dosis máxima de 0,06 UI/kg/h. A las 24 horas, se suspende perfusión de insulina y se inicia tratamiento con múltiples dosis de insulina subcutánea (Lispro y Glargina) a dosis de 0,58 UI/Kg/día y alimentación por raciones de hidratos de carbono. Al alta de la hospitalización, la paciente ha recuperado 6 kg de peso y presenta una exploración física normal.

Consulta cinco días después del alta por aparición de edemas de 24 horas de evolución. El control glucémico en los días previos había sido adecuado. En la exploración física se objetiva ganancia de 2 kg de peso en cinco días (peso actual: 69,2 kg), TA 105/67 mmHg (p50/p50) y edemas palpebrales y pretibiales con fovea. No presentaba signos de dificultad respiratoria, oleada ascítica ni aumento del perímetro abdominal.

El resto de la exploración era normal.

En el control analítico de sangre y orina: el ionograma, la función renal y la excreción fraccional de sodio y potasio fueron normales (Tabla 1); asimismo se descartó hipoproteinemia o proteinuria. La paciente no tenía datos de insuficiencia cardíaca ni de edema de origen alérgico. No se realizaron determinaciones de cortisol, aldosterona ni ADH plasmáticos. Ante la ausencia signos clínicos, tampoco se realizaron ecografía abdominal ni radiografía de tórax. A los cinco días, sin tratamiento específico, se produce involución espontánea completa de los edemas.

Discusión

El edema asociado a insulina es una complicación poco frecuente del tratamiento, que fue descrita por

primera vez en 1928. Su incidencia en niños es desconocida. En adultos no se ha encontrado diferencia por sexos; si bien en niños se describe con más frecuencia en mujeres. Se ha asociado a pacientes con pérdida importante de peso al debut de la enfermedad. Algunos estudios describen mayor incidencia cuando la dosis de insulina es mayor de 1 UI/kg/día ⁽¹⁾. Suele aparecer los primeros días o semanas tras el inicio de la insulinoterapia. La gravedad del cuadro es variable, desde edema leve en miembros inferiores hasta edemas generalizados asociados a ascitis y derrame pleural bilateral ⁽²⁾.

El mecanismo fisiopatológico que lo origina no se conoce con exactitud, aunque se proponen varias hipótesis ^(1, 3-5). Por una parte los pacientes con hiperglucemia mantenida presentan un aumento de la permeabilidad capilar con fuga de agua y albúmina a los tejidos (que no se manifiesta hasta tener una volemia normal), esto puede demostrarse por albúmina sérica baja, aunque también se puede producir con valores normales, como en nuestro caso. Otro de los mecanismos implicados parece ser el aumento persistente de ADH y aldosterona debido a la diuresis osmótica que se produce por la hiperglucemia. También se postula que la hipoglucemia relativa producida tras el inicio de la insulinoterapia estimula la producción de hormonas contrarreguladoras (glucagón y cortisol) que producen una disminución en la excreción renal de sodio y agua. Por último la acción directa de la insulina sobre el túbulo renal origina retención de sodio y subsiguientemente agua. De forma menos significativa, se ha descrito una buena respuesta al tratamiento con efedrina lo que puede indicar cierta implicación de la vasodilatación arterial.

Algunos estudios ⁽⁶⁾ han relacionado esta complicación con la mutación 3243 del tRNA mitocondrial.

El diagnóstico es de exclusión por lo que es importante descartar otros procesos causantes de edemas, como hipotiroidismo, hipoalbuminemia, proteinuria, insuficiencia renal o cardíaca y angioedema⁽⁷⁾.

Generalmente no precisa tratamiento, siendo un proceso autorresolutivo en la mayoría de las ocasiones, en el transcurso de los siguientes días o semanas⁽⁸⁾. Se recomienda reducir la dosis de insulina cuando esto sea posible, así como una dieta pobre en sal. El uso de diuréticos es controvertido, dado el frecuente carácter transitorio de esta entidad y que no hay evidencia de que acelere la desaparición del edema. En casos graves se ha probado el tratamiento con efedrina⁽⁹⁾, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y verapamilo, con resultados desiguales.

En conclusión, el edema insulínico debería ser considerado dentro del diagnóstico diferencial de edemas en niños o adolescentes con DM 1 complicada con cetoacidosis, fundamentalmente si presentan bajo peso^(10, 11).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Mamoulakis D, Bitsori M, Galanakis E, Raissaki M, Kalmanti M. Insulin-induced oedema in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(10):655-7.
2. Lee P, Kinsella J, Borkman M, Carter J. Bilateral pleural effusions, ascites, and facial and peripheral oedema in a 19-year-old woman 2 weeks following commencement of insulin lispro and detemir--an unusual presentation of insulin oedema. *Diabet Med*. 2007;24(11):1282-5.
3. Baş VN, Çetinkaya S, Ağladioğlu SY, Kendirici HN, Bilgili H, Yıldırım N, Aycan Z. Insulin oedema in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010;2(1):46-8.
4. Mantadakis E, Thomaidis S, Triantafyllou P. Insulin edema in a girl with newly diagnosed diabetes mellitus type I. *Hippokratia*. 2013;17(4):382.
5. Chelliah A, Burge MR. Insulin edema in the twenty-first century: review of the existing literature. *J Investig Med*. 2004;52(2):104-8.
6. Suzuki Y, Kadowaki H, Taniyama M, Kadowaki T, Katagiri H, et al. Insulin edema in diabetes mellitus associated with the 3243 mitochondrial tRNA (Leu(UUR)) mutation; case reports. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 1995; 29: 137-42.
7. Aravamudhan A, Gardner C, Smith C, Seniappan S. Insulin oedema in a child with newly diagnosed diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 685-687.
8. Hirshberg B, Muszkat M, Marom T, Shalit M. Natural course of insulin edema. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 187-188. 112.
9. Hopkins DF, Cotton SJ, Williams G. Effective treatment of insulin-induced edema using ephedrine. *Diabetes Care* 1993; 16: 1026-1028
10. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Menon PSN, et al. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl 20): 270-278
11. Onyiriuka AN, Ehirim FA. Insulin-induced Oedema in a Patient with Diabetes Mellitus Complicated by Ketoacidosis. *Acta Med Indones*. 2014;46(4):325-9.

Hipocondroplasia debida a mutación en el gen FGFR3. A propósito de un caso

Hypochondroplasia due to FGFR3 gene mutation. A case report

José Ignacio Perales Martínez¹, Beatriz Pina Marqués², Sofía Congost Marín³, Mercedes Odriozola Grijalba³, Marta Vara Callau³, Paula Lalaguna Mallada¹

¹Endocrinología Pediátrica. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca

²Servicio de Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

³Servicio de Pediatría. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca.

Resumen

Introducción: La hipocondroplasia (HCP) es una displasia ósea rizomélica, de herencia autosómica dominante, caracterizada por talla baja disarmónica, braquidactilia, macrocefalia y cifosis lumbar progresiva.

Caso clínico. Se presenta una paciente mujer de 3 años que impresiona de talla baja patológica disarmónica. Destaca el fenotipo peculiar con macrocefalia, frente prominente, braquidactilia, extremidades muy cortas, llamativo genu varo y genitales femeninos normales. Se realiza un estudio hormonal que resulta normal y una serie ósea en la que aparece un acortamiento de huesos tubulares de ambas extremidades con ensanchamiento metafisario y lordosis lumbar inferior. Ante la sospecha diagnóstica de HCP se solicita un estudio genético mediante amplificación y secuenciación del gen FGFR3, detectándose la mutación N540K en heterocigosis, resultado de una sustitución 1620C>G en el exón 11 del gen FGFR3 en el cromosoma 4 (4p16.3). Se ha realizado un estudio de la secreción de GH mediante test de clonidina que resultó normal y no se ha iniciado tratamiento con hGH.

Conclusiones. La combinación de una exhaustiva anamnesis y la exploración física además de unas ra-

diografías esqueléticas adecuadas, permiten diagnosticar la mayoría de displasias óseas. Los estudios moleculares suelen ser la prueba de confirmación y se solicitan ante una sospecha diagnóstica. Es importante incluir las displasias óseas en el diagnóstico diferencial de la talla baja y tenerlas en cuenta ante cualquier talla baja disarmónica con alteraciones fenotípicas. La HCP en la actualidad no es per se una indicación aprobada para el tratamiento con hGH.

Palabras clave: displasia ósea, hipocondroplasia, hormona de crecimiento, gen FGFR3

Abstract

Introduction. Hypochondroplasia (HCP) is a rhizomelic bone dysplasia with autosomal dominant inheritance, characterized by disharmonic short stature, brachydactyly, macrocephaly and progressive lumbar kyphosis.

Case report. A female patient, 3 years-old with pathological and disharmonic short stature presented an unusual phenotype with macrocephaly, prominent forehead, brachydactyly, very short limbs, striking genu varus and normal female genitalia. The hormonal study was normal and the skeletal radiographs showed shortening of both ends of tubular bones with metaphyseal widening and lower lumbar lordosis. Given the suspected diagnosis of HCP, a genetic study was requested by amplification and sequencing of the FGFR3 gene. The heterozygous mutation N540K resulting from a 1620C>G substitution in exon 11 of chromosome 4 (4p16.3) was detected. GH secretion stimulated by clonidine test was normal and treatment with hGH was not started.

Correspondencia:

José Ignacio Perales Martínez
Endocrinología Pediátrica, Hospital de Barbastro
Carretera Nacional 240 s/n.
22300, Barbastro, Huesca
E-mail: josiperales@hotmail.com
E-mail: josiperales@gmail.com

Conclusions. The combination of a thorough history and physical examination in addition to adequate skeletal radiographs permit to diagnose most bone dysplasias. Molecular studies are usually the confirmatory test and are ordered following a suspected diagnosis. It is important to include bone dysplasias in the differential diagnosis of short stature and to take them into account in any disharmonic short stature with phenotypic alterations. Today, the HCP is not an approved indication for treatment with hGH.

Keys Words: *bona dysplasia, hypochondroplasia, growth hormone, FGFR3 gene*

Introducción

La hipocondroplasia (HCP) es una displasia ósea rizo-miética, de herencia autosómica dominante, caracterizada por talla baja disarmónica, braquidactilia, macrocefalia y lordosis lumbar progresiva⁽¹⁾. Tiene una prevalencia alrededor de 1 por cada 33000 recién nacidos.

Ha sido descrita como una “forma leve” de acondroplasia. Desde el punto de vista clínico, no presentan el aspecto facial característico de la acondroplasia, el hiporecimiento y la rizomelia son menos marcados y el incurvamiento de las piernas y el genu varum son frecuentes. La reducción progresiva de la distancia interpeduncular lumbar, de L1 a L5, y las anomalías en la pelvis son frecuentes. La talla adulta se sitúa alrededor de 132-150 cm, pero el hiporecimiento puede no ser manifiesto hasta los dos años y confundirse, en función de los antecedentes familiares, con una forma extrema de talla baja familiar.

Se trata de una enfermedad genética que sucede por mutaciones, en el dominio proximal tirosincinasa, del gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), localizado en el cromosoma 4 (4p16.3) y que se compone de 19 exones y 18 intrones⁽²⁾. Otras mutaciones en el gen FGFR3 son también responsables de la acondroplasia (ACP), la displasia tanatofórica tipo I (TDI) y la displasia tanatofórica tipo II (TDII)⁽³⁾. La ACP es una enfermedad con una prevalencia de uno por cada 25.000 recién nacidos. La mayoría de los individuos presentan una mutación en heterocigosis en el gen FGFR3, que consiste en un cambio puntual guanina por adenina en el nucleótido 1138 (1138G>A) y da lugar a la sustitución de un aminoácido glicina por una arginina en el codón 380 (G380R). El fenotipo es mucho más severo que la HCP con talla baja extrema, acortamiento de extremidades, macrocefalia frontal e hipoplasia del tercio medio facial. La displasia tanatofórica aparece como la forma más severa ligada al gen FGFR3. Ésta suele ser letal durante el período perinatal. Se distinguen dos tipos: la TDI que se origina por diferentes cambios de aminoácidos que afectan al codón de parada: X807G,

X807R y X807C. Otro tipo es la TDII o displasia de Saddam que se origina por la mutación K650M.

En cuanto a la HCP, en el 50-70% de los casos la responsable es la mutación N540K. Se producen modificaciones en el nucleótido 1620 (exón 11), en el que se sustituye una citosina por una adenina o por una guanina (1620C>A y 1620C>G), dando lugar al cambio de lisina por asparragina en el codón 540 (N540K)⁽⁴⁾.

Caso clínico

Presentamos una paciente mujer de 3 años remitida para estudio de talla baja. Entre los antecedentes familiares es la tercera hija de padres y hermanos sanos magrebies no consanguíneos. La talla del padre y la madre es 167 y 156 cm, respectivamente, con una talla diana familiar de 155 cm (-1,31 SDS). No existen rasgos fenotípicos de HCP en ningún miembro de la familia. Los antecedentes personales revelan una gestación bien controlada con controles ecográficos normales y parto eutócico a término (39+5 semanas EG) sin incidencias. La antropometría al nacimiento fue normal con peso 3.600 gramos (0,05 SDS), longitud 50 cm (-0,23 SDS) y perímetro cefálico 36 cm (0,57 SDS). En el período neonatal aparece una hidrocefalia progresiva que finalmente precisó válvula de derivación ventrículo-peritoneal (VDVP) a los 9 meses de vida. El desarrollo psicomotor ha sido normal hasta la actualidad. En la exploración física inicial presenta una talla de 84 cm (-3,44 SDS), un peso de 13,4 Kg (-0,81 SDS), un perímetro cefálico 52 cm (2,38 SDS) y una medida del segmento inferior 42,5 cm. Las gráficas de crecimiento empleadas para el cálculo de estándares son del estudio longitudinal de Andrea Prader. Destaca un fenotipo peculiar con macrocefalia, una frente prominente, una braquidactilia, unas extremidades muy cortas, un llamativo genu varo y unos genitales femeninos normales (Fig 1). Impresiona de talla baja patológica disarmónica. El estudio del eje somatotropo y de la secreción de GH han resultado normales con IGF-I de 118 ng/mL, IGFBP3 de 2,32 ng/mL y un pico máximo de GH en un test de clonidina de 9,48 ng/mL. La serie ósea mostró un acortamiento de los huesos tubulares de ambas extremidades con ensanchamiento metafisario y lordosis lumbar inferior (Fig. 2 y Fig. 3). La edad ósea (Greulich y Pyle) fue acorde con la cronológica. Ante la sospecha diagnóstica de HCP se solicitó estudio genético, detectándose la mutación N540K en heterocigosis (1620C>G) en el exón 11 del gen FGFR3, localizado en el cromosoma 4 (4p16.3). Ante la falta de evidencia, decidimos no iniciar tratamiento con hGH y, actualmente, con 5 años y 5 meses presenta una talla de 94,9 cm (-4,37 SDS), un peso de 16,7 Kg (-1,17 SDS) y un perímetro cefálico de 54 cm (1,96 SDS). Mantiene un desarrollo psicomotor adecuado para la edad y no ha manifestado otras complicaciones relacionadas con la VDVP.

Figura 1. Fenotipo de la paciente.



Discusión

La HCP es una displasia esquelética de herencia autosómica dominante que raramente es reconocida antes de los 3 años de edad. Se manifiesta como una talla baja desproporcionada con extremidades cortas, se afectan los segmentos proximales (rizomélicos). Los niños tienen una complexión fornida, macrocefalia con ligera prominencia frontal, braquidactilia leve o moderada, manos y pies toscos y lordosis lumbar aumentada. El dato clínico más distintivo es la ausencia del estirón puberal de crecimiento. Radiológicamente los huesos largos son cortos y gruesos, los ilíacos son más pequeños de lo normal, las cabezas femorales son cortas y anchas, el peroné distal es más largo que la tibia distal. Las complicaciones son raras y algunos casos nunca son diagnosticados, etiquetándose como tallas bajas idiopáticas o variantes de la norma-

Figura 2. Radiografías óseas. Extermidades inferiores.

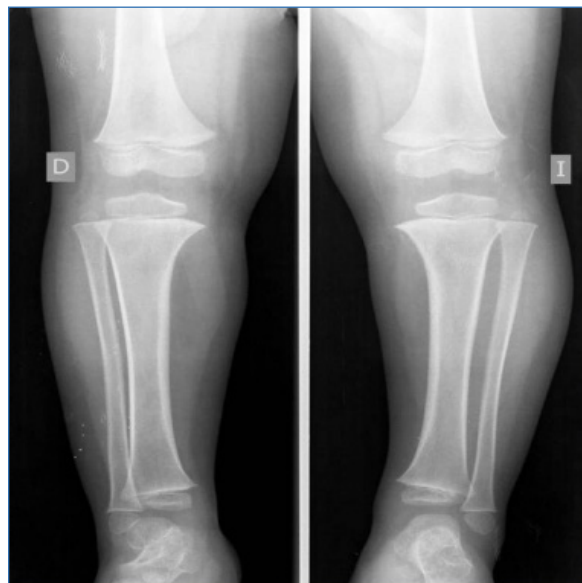


Figura 3. Radiografías óseas. Columna dorso-lumbar.



lidad ⁽⁵⁻⁶⁾. En este sentido destaca la importancia del caso clínico que hemos presentado ya que una exploración física y auxológica minuciosas, un examen radiológico pródigo y la confirmación del análisis mole-

cular nos han permitido efectuar un diagnóstico precoz a los 3 años de vida. De esta forma podemos informar de la evolución, de las posibilidades terapéuticas y recomendar un consejo genético a la familia con mayor evidencia científica.

Según un estudio realizado por Prinster et al.⁽⁷⁾ las regiones esqueléticas cruciales en el diagnóstico clínico-radiológico de hipocondroplasia son la zona lumbar y las piernas mientras que la pelvis y las manos son menos características; de ahí que sea necesario, para reducir el riesgo de falsos diagnósticos, hacer una evaluación cuidadosa de ambas regiones, sobre todo en los casos sin alteración genética definida. En pacientes con HCP, los rasgos esqueléticos son menos severos que en pacientes con Acondroplasia (ACP)⁽⁸⁾.

Las complicaciones neurológicas constituyen la causa más frecuente de morbi-mortalidad en estos pacientes. Son más habituales en la acondroplasia que en la hipocondroplasia. Los estudios de Fano V. et al.⁽⁹⁾, en una serie de 96 pacientes afectados de acondroplasia con un seguimiento de 10 años cifran las complicaciones que afectan el Sistema Nervioso Central en un 14,6% y apuntan la macrocefalia e hidrocefalia como las más prevalentes. Habitualmente no suelen tener síntomas de hipertensión endocraneal. Si aparece hidrocefalia, como en nuestra paciente, puede ser debida a un aumento de la presión venosa, principalmente por la estrechez de los agujeros de salida yugulares lo que dificulta el retorno venoso, o por obstrucciones intermitentes en la circulación del líquido cefalorraquídeo intracraneal debido a variaciones anatómicas en la morfología cerebral. La hidrocefalia es un riesgo crónico pero lo más probable es que se desarrolle durante los dos primeros años. El perímetro cefálico debería ser cuidadosamente monitorizado durante este tiempo. Si supera los percentiles en la gráfica específica para la hipo/acondroplasia, hay que remitir al niño a Neurocirugía pediátrica para valorar la descompresión.

FGFR3 es un receptor tirosin-kinasa transmembrana que reconoce el factor de crecimiento fibroblástico. El gen FGFR3 se localiza en el cromosoma 4p16.3 y se compone de 19 exones. Fue secuenciado inicialmente para ACP por Shiang et al.⁽¹⁰⁾ y Rousseau et al.⁽¹¹⁾. Su función es la regulación negativa del crecimiento de los huesos mediante dos mecanismos de acción: inhibir la proliferación y el crecimiento de los condrocitos por un lado y promover la pérdida de matriz extracelular por otro. Las mutaciones en FGFR3 se producen en el dominio transmembrana del receptor y se heredan generalmente de forma autosómica dominante, pero con frecuencia aparecen mutaciones de novo sobre el alelo paterno. Suelen ser del tipo "ganancia de función", lo que implica un incremento de la actividad del FGFR3 y provoca la estabilización del dímero factor-receptor y una activación constante de

las vías de señalización, siendo las más importantes STAT1 y MAPK/ERK/P38 (proteína quinasas activadas por mitógenos). Como consecuencia de esta activación aparece menos diferenciación y más proliferación celular, por lo se produce el cierre precoz del cartílago de crecimiento en las epífisis de los huesos, afectando especialmente a los huesos largos (fémur y húmero), dando lugar a una talla baja disarmónica con extremidades más cortas y cráneo más grande en proporción. La severidad de la clínica y del fenotipo suelen ser directamente proporcionales a la activación de dicho receptor FGFR3. En sentido contrario, la pérdida de función de FGFR3 causa camptodactilia, escoliosis, talla alta y la pérdida de audición, conocido como síndrome CATSHL (MIM: 610474)⁽¹²⁾.

Para realizar el diagnóstico molecular de HCP se recomienda el análisis secuencial de los exones 9, 11, 13 y 15 del gen FGFR3. Debido a la superposición clínica entre ACP leve e HCP grave se recomienda secuenciar también el exón 10 que permite la detección de la mutación G380R asociada con la ACP⁽¹³⁾.

La mutación N540K (1620C>A y 1620C>G), comporta una sustitución de lisina por asparragina a nivel del codón 540 (Asn540Lys) del exón 11 y se detecta en aproximadamente el 50-70% de los individuos afectados. Son las responsables de las formas más severas de HCP y con mayor desproporción de los segmentos corporales⁽¹⁴⁾. En estos pacientes, la talla adulta oscila entre 138 cm a 155 cm en hombres y de 128 cm de 145 cm en las mujeres⁽¹³⁾.

El uso de hormona de crecimiento (hGH) para HCP ha sido evaluado en diferentes estudios. Inicialmente, entre los años 1990 y 2003, la mayoría de los ensayos mostraron un aumento estadísticamente significativo del pronóstico de crecimiento, pero tenían varias limitaciones. En primer lugar, sólo se habían documentado 4 casos de mutaciones FGFR3 y por lo tanto no existía homogeneidad genética y fenotípica. Además, hGH se administró a dosis fijas (0,03-0,05 mg/kg/día) y en tercer lugar, el seguimiento únicamente fue de 1-3 años, de manera que no podían evaluarse los efectos a largo plazo de hGH⁽¹³⁾. Por otro lado, aparecía la incógnita de si la hGH pudiera agravar la desproporción corporal, una pregunta que permanece bajo debate en la actualidad⁽¹⁵⁾. De esta forma, el tratamiento con hGH para HCP se sigue considerando experimental y controvertido. La única alternativa posible es una cirugía de alargamiento de extremidades y la tasa de complicaciones fue inicialmente alta pero los resultados continúan mejorando constantemente con aumentos significativos en la talla final de hasta 7-12 cm⁽¹⁶⁾. Pese a ello como la cirugía es muy incapacitante e invasiva, de manera que conlleva mucha morbilidad, se sigue reservando para situaciones muy concretas.

Recientemente, se ha realizado un estudio piloto en un pequeño grupo de 6 pacientes con la mutación

N540K, para comprobar los efectos del tratamiento hGH durante un periodo más largo de tiempo, basándose en las respuestas clínicas individuales y las mediciones de IGF-1. Es un estudio preliminar, cuyo objetivo parece ser aportar información para estudios posteriores, ya que como limitaciones aparecen la falta de aleatorización debido a la baja prevalencia de pacientes con mutación FGFR3 y la ausencia de randomización por razones éticas en relación al mal pronóstico de crecimiento en fenotipos graves. El control de los pacientes y el ajuste de dosis se realizó cada 4 meses y se emplearon dosis de hGH 1,5-2 veces más altas que estudios anteriores ($0,075 \pm 0,018$ mg/kg/día durante todo el periodo de tratamiento y $0,086 \pm 0,019$ mg/kg/día durante los días de tratamiento activo). Aparecen únicamente los resultados provisionales de los pacientes tratados, en este sentido la talla final no se conocerá antes de 2018-2020. El estudio concluye que el tratamiento con hGH de forma individualizada y precoz, administrado discontinuamente y por un periodo de tiempo prolongado podría mejorar la talla en los niños con formas graves de hipocondroplasia con un efecto favorable sobre la desproporción tronco-pierna, siempre que se administren altas dosis de hGH y se controlen los niveles de IGF-I. No obstante indican que son necesarios ensayos clínicos más grandes y un seguimiento más prolongado para evaluar los efectos de hGH en la talla y la tolerancia del adulto, especialmente en relación con la homeostasis de la glucosa-insulina⁽¹⁷⁾.

Conclusiones

Como comentarios finales conviene recordar la HCP como entidad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la talla baja desproporcionada y que conviene realizar un estudio minucioso para no confundirla con variantes de la normalidad, como la talla baja familiar, o con casos de talla baja idiopática.

Es necesario recalcar la importancia de una exhaustiva anamnesis y exploración física/auxológica para orientar el estudio de las displasias óseas. El diagnóstico se debe acompañar de una evaluación radiológica minuciosa y correctamente realizada por personal con experiencia en la patología.

Por último destacar la importancia de los estudios moleculares, que nos proporcionan el diagnóstico definitivo y la posibilidad de aportar un consejo genético e informar de la futura evolución de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Bueno M, Bueno-Lozano M, Bueno AL. Osteocondrodysplasias. En: Pombo M, et al, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2002. p. 337-54.
2. Hall BD, Spranger J. Hypochondroplasia: clinical and radiological aspects in 39 cases. Radiology 1979;133:95-100.
3. International Nomenclature and classification of the Osteochondrodysplasias (1997). International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. Am J Med Genet. 1998;79: 376-82.
4. Bellus GA, Spector EB, Speiser PW, Weaver CA, Garber AT, Bryke CR, Israel J, Rosengren SS, Webster MK, Donoghue DJ, Francomano CA. Distinct missense mutation of the FGFR3 lys650 codon modulate receptor kinase activation and the severity of the skeletal dysplasia phenotype. Am J Hum Genet 2000;67:1411-1421. Epub 2000 Oct 27
5. Bueno M, Ramos FJ. Enfermedades óseas constitucionales. En: Cruz M, editor. Tratado de Pediatría. 8.ª ed. Madrid: Ergón; 2001. p. 1868-85.
6. Horton WA, Hecht JT. Displasias esqueléticas. En: Nelson, editor. Tratado de Pediatría. 16.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 2000. p. 2308.
7. Prinster C, Del Maschio M, Beluffi G, Maghnie M, Weber G, Del Maschio A, et al. Diagnosis of hypochondroplasia: The role of radiological interpretation. Italian Study Group for Hypochondroplasia. Pediatr Radiol. 2001;31:203-8.
8. Matsui Y, Yasui N, Kimura T, Tsumaki N, Kawabata H, Ochi T. Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia. J Bone Joint Surg Br 1998;80:1052-1056.
9. Fano V. Hallazgos frecuentes en la atención clínica de 96 niños con Acondroplasia. Arch Argent Pediatr. 2000;98:368-75.
10. Shiang R1, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. Cell. 1994;78(2):335-42.
11. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pellet A, Rozet JM, Maroteaux P, Le Merrer M, Munich A. Mutations in the gene encoding fibroblast

- growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature*. 1994;371(6494):252-4
12. Yuan Xue, Angela Sun, P. Betty Mekikian, Jorge Martin, David L. Rimoin, Ralph S. Lachman & William R. Wilcox. FGFR3 mutation frequency in 324 cases from the International Skeletal Dysplasia Registry. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2(6): 497-503
13. Francomano CA. Hypochondroplasia. Hypochondroplasia. *GeneReviews* Source: University of Washington, Seattle; 2005.
14. Grigeliuniene G, Eklof O, Laurencikas E, Ollars B, Hertel NT, Dumanski JP, et al. Asn540Lys mutation in fibroblast growth factor receptor 3 and phenotype in hypochondroplasia. *Acta Paediatr*. 2000;89: 1072-6.
15. Hagenas L, Hertel T. Skeletal dysplasia, growth hormone treatment and body proportion: comparison with other syndromic and non-syndromic short children. *Horm Res* 2003;60:65-70.
16. Yasui N, Kawabata H, Kojimoto H, Ohno H, Matsuda S, Araki N, Shimomura Y, Ochi T. Lengthening of the lower limbs in patients with achondroplasia and hypochondroplasia. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 344:298-306.
17. Anya Rothenbuhler, Agnès Linglart, Catherine Piquard, Pierre Bougnères. A Pilot Study of Discontinuous, Insulin-Like Growth Factor 1-Dosing Growth Hormone Treatment in Young Children with FGFR3 N540K-Mutated Hypochondroplasia. *J Pediatr* 2012;160:849-53.

Hipertiroidismo neonatal

Neonatal hyperthyroidism

Paula Lalaguna Mallada¹, José Ignacio Perales Martínez¹, Sofía Congost Marín¹, Mercedes Odriozola¹, Marta Vara Callau¹, Santiago Conde Barreiro², Irene Burgasé Estallo³, Sonia Abió Albero⁴

¹*Pediatría. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca*

²*Pediatría. Centro de salud de Barbastro. Barbastro, Huesca*

³*Servicio de Endocrinología. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca*

⁴*Pediatría. Hospital San Jorge. Huesca, Huesca*

Resumen

El hipertiroidismo neonatal se produce generalmente por el paso transplacentario de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI), en hijos de madres con enfermedad de Graves. Presentamos un caso de hipertiroidismo neonatal. Se trata de un recién nacido producto de parto vaginal pretérmino (34+3 semanas de gestación) que, al nacimiento, presentaba un evidente exoftalmos bilateral. A las 48 horas de vida comenzó con taquicardia, extrasístoles, hipertensión, irritabilidad y dificultad para la alimentación. En la analítica se constató un hipertiroidismo con TSI positivos y recibió tratamiento con Lugol, propiltiouracilo y propranolol hasta que se controló la situación metabólica. A los 14 días precisó añadir levotiroxina. El tratamiento se fue ajustando hasta suspenderlo completamente a los 6 meses. Posteriormente ha presentado una función tiroidea normal. Todo recién nacido hijo de madre con enfermedad tiroidea autoinmune requiere una valoración por endocrinología pediátrica para la detección de posibles alteraciones de la función tiroidea.

Palabras clave: *hipertiroidismo neonatal, enfermedad de Graves, inmunoglobulinas estimulantes del tiroides*

Abstract

Neonatal hyperthyroidism is due to the transplacental passage of thyrotrophin receptor stimulating antibodies (TSI), when the mother suffers from Graves' disease. We report the case of a newborn with hyperthyroidism. He was a newborn with preterm vaginal delivery (34.3 weeks), who presented bilateral exophthalmos at birth. After 48 hours of life, he began with tachycardia, extrasystoles, hypertension, irritability and feeding difficulties. Laboratory tests found hyperthyroidism with TSI positive antibodies and he was treated with lugol, propylthiouracil and propranolol until the metabolic situation was controlled. After 14 days it was necessary to add levothyroxine. The treatment could be completely discontinued at 6 months. After that, the newborn presented a normal thyroid function. Every child born from a mother with autoimmune thyroid disease needs paediatric endocrinological assessment for detection of possible thyroid disorders.

Key words: *neonatal hyperthyroidism, Graves disease, thyrotrophin receptor stimulating antibodies*

Introducción

La tirotoxicosis es un trastorno poco frecuente en la niñez, y menos aún en el periodo neonatal. Apenas el 5% de todos los casos de hipertiroidismo ocurre en la infancia y el hipertiroidismo neonatal representa menos del 1% de los casos de hipertiroidismo infantil; la frecuencia es igual en varones que en mujeres ⁽¹⁾. La causa más frecuente de hipertiroidismo fetal y neonatal es la enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional ⁽²⁾. Se produce generalmente por el paso transplacentario de los anticuerpos estimulantes del receptor

Correspondencia:

Paula Lalaguna Mallada
Servicio de Pediatría. Endocrinología pediátrica.
Hospital de Barbastro
Carretera Nacional 240 S/N Barbastro (Huesca) 22300
E-mail: paula.lalaguna@gmail.com
E-mail: plalaguna@salud.aragon.es

de la TSH (TSI), en hijos de madres con enfermedad de Graves. Aunque durante el embarazo la enfermedad de Graves es poco frecuente, es importante un adecuado control durante la gestación y el seguimiento del recién nacido debido a las graves complicaciones materno-fetales que pueden surgir ⁽³⁾. Presentamos un caso de hipertiroidismo neonatal en un niño hijo de una madre afecta de enfermedad de Graves.

Caso clínico

Se trata de un recién nacido varón producto de un parto vaginal eutócico prematuro a las 34+3 semanas de gestación. Al nacimiento presentaba una impregnación meconial y llamaba la atención un exoftalmos bilateral. A pesar de la presencia de meconio, durante la dilatación y el expulsivo no presentó signos compatibles con riesgo de pérdida del bienestar fetal. Nació con buen tono y llanto vigoroso y el Apgar fue 9/10. El peso fue de 1.975 gr (-0,75 SDS), la longitud de 44,7 cm (+0,12 SDS) y el perímetro cefálico de 30,5 cm (-0,37 SDS) según los estándares del estudio transversal español de crecimiento 2008. La madre padecía enfermedad de Graves y llevaba tratamiento con propiltiouracilo (100 mg/día) desde la semana 11 de gestación. En el momento de iniciar el tratamiento presentaba la siguiente analítica: T4L: 6,4 ng/dL, TSH: <0,05 mU/ml, TSI: 97,2 U/L. El resto del embarazo se mantuvo eutiroides. En el momento del parto no se conocían los valores de hormonas tiroideas ni de anticuerpos maternos puesto que el control endocrinológico se llevaba a cabo en otro centro. La paciente desconocía esa información y no aportaba informes. Los datos se solicitaron a posteriori.

Durante las primeras 24 horas de vida permaneció estable, manteniendo la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y los controles de glucemia dentro de los rangos de normalidad. Al segundo día de vida el niño presentó una taquicardia sinusal de hasta 200 ppm con extrasístoles ventriculares, elevación de la presión arterial, irritabilidad, dificultad para la alimentación con pérdida excesiva de peso (12% de su peso al nacimiento) y exoftalmos más llamativo (Figura 1). En la analítica se objetivó TSH suprimida con T4 libre muy elevada y TSI positivos (TSH: 0,011 mU/ml; T4L: 7,47 ng/dL y TSI: 12,5 U/L); además en la ecografía tiroidea se evidenció tiroides discretamente aumentado de tamaño (Figura 2).

Se inició tratamiento con propiltiouracilo (PTU) a 5 mg/kg/día y solución de lugol 2 gotas/8 horas (1 gota=8 mg), un total de 8 dosis. Además se administró propranolol a 1 mg/kg/día por hiperexcitabilidad que se mantuvo durante 5 días. Debido a que presentaba dificultades para la succión precisó colocación de sonda nasogástrica para alimentación. Tras 48 horas de tratamiento se consiguió control de la situación metabólica, la T4L descendió hasta 1,86 ng/dL y la

TSH siguió frenada (0,009 mU/mL). A los 14 días se añadió levotiroxina a 5 mcg/Kg por estado hipotiroideo (analítica T4L: 0,6 ng/dL con TSH todavía suprimida). Presentó curva ponderal ascendente siendo dado de alta a los 18 días de vida con peso de 2200 gr. Posteriormente se fueron ajustando las dosis según los controles analíticos. El niño se mantuvo eutiroides y asintomático. Se fueron reduciendo la dosis de propiltiouracilo hasta suspenderlo en el cuarto mes cuando se negativizaron los anticuerpos TSI. La tiroxina se mantuvo hasta los 6 meses por persistencia de TSH suprimida, (TSH < 0,05 y T4 1,7 ng/dL). Tras la suspensión del tratamiento, la función tiroidea y el desarrollo psicomotor del niño han sido normales. En La figura 3 se resume la evolución cronológica de las hormonas tiroideas y del tratamiento recibido.

Discusión

El hipertiroidismo durante el embarazo es relativamente infrecuente, la prevalencia estimada es de 0,1-0,4% de las mujeres embarazadas, de éstas el 80-90% corresponde a enfermedad de Graves (EG) (4, 5). Los fetos o recién nacidos hijos de madres con esta enfermedad, pueden padecer un hipertiroidismo cuyo origen es el paso transplacentario de los anticuerpos TSI durante el embarazo. Se estima, que un 1-1,5% de los casos, se trata de un hipertiroidismo clínico transitorio y en un 3% de un hipertiroidismo bioquímico sin síntomas. Este porcentaje puede ascender al 22% en madres que requieren tratamiento antitiroideo hasta el final de la gestación ^(6, 7).

En ocasiones, la hiperactividad tiroidea del embarazo puede ser confundida con algunas manifestaciones normales del estado hipermetabólico de la gestación como palpitations, nerviosismo o incluso disnea. El diagnóstico de hipertiroidismo se confirma por niveles bajos de TSH con nivel de T4 elevado. La presencia de TSI, la oftalmopatía, la historia familiar, el bocio, la escasa ganancia de peso para la edad gestacional o las arritmias pueden ayudar a diferenciarlo de las manifestaciones normales del embarazo ⁽⁸⁾. Esta situación se asocia a graves complicaciones materno-fetales ^(9, 10). El riesgo materno incluye fallo cardíaco congestivo, tirotoxicosis, parto pretérmino, preeclampsia y aumento de la mortalidad ⁽¹¹⁾, mientras que en el niño las manifestaciones clínicas pueden presentarse tanto intraútero (taquicardia fetal en el tercer trimestre del embarazo, retardo del crecimiento intrauterino, parto prematuro) como de recién nacido, normalmente pocas horas después del nacimiento o entre los 2 y los 10 días de vida. Las manifestaciones neonatales pueden incluir irritabilidad, hiperreflexia, bocio que puede ocasionar dificultad respiratoria por compresión de la tráquea, exoftalmos, fiebre, vómitos, diarreas, avidez por la alimentación, escasa ganancia ponderal, ictericia, vasodilatación cutánea, taquicardia que puede llegar a la insuficiencia cardíaca con

Figura 1. Exoftalmos bilateral en las primeras 24 horas de vida.



Figura 2. Ecografía tiroidea.

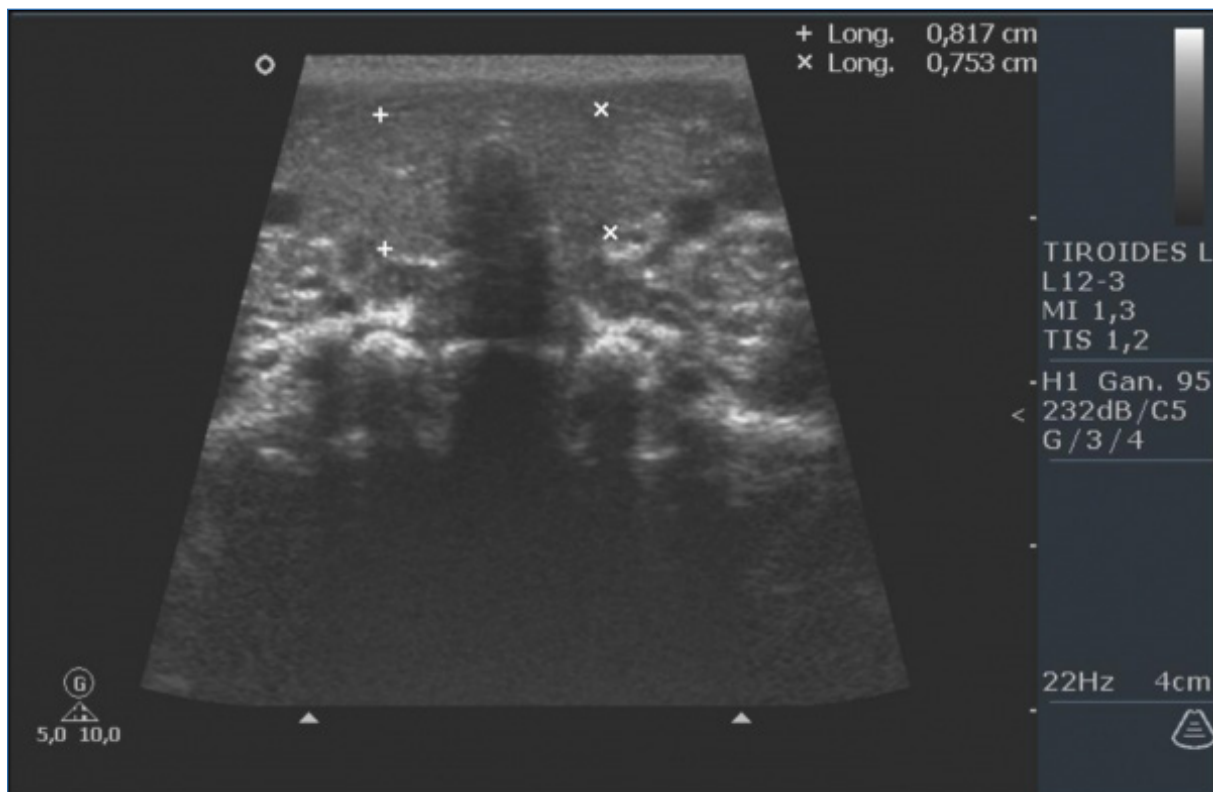
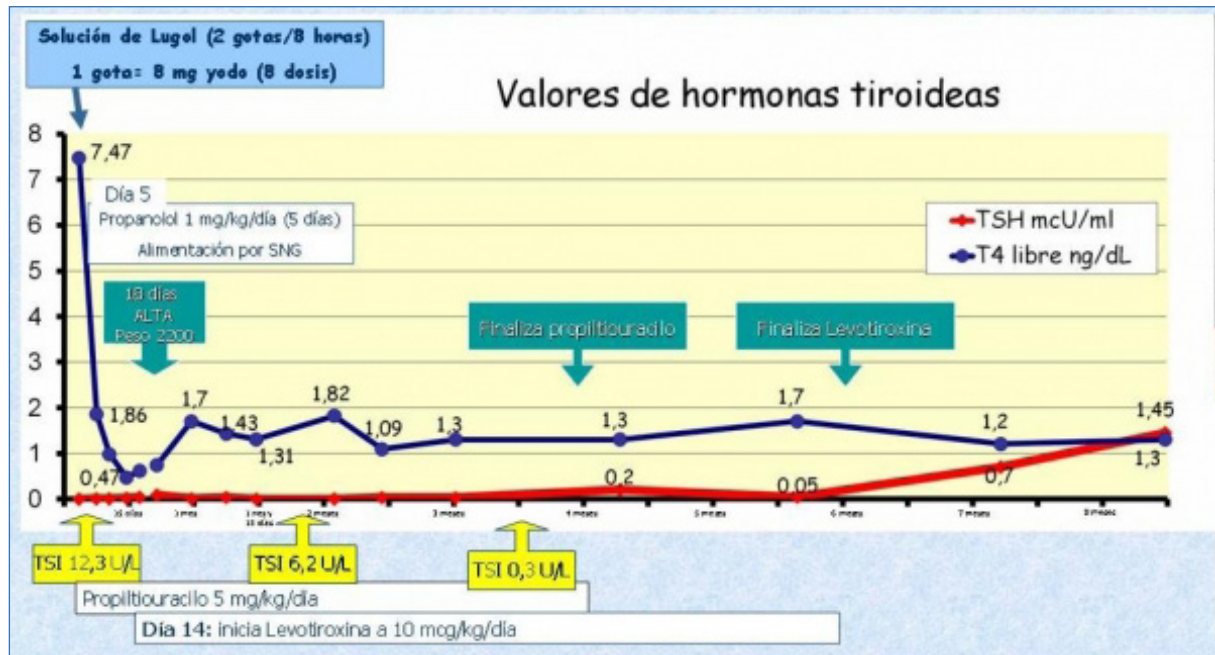


Figura 3. Evolución cronológica de los valores hormonales y el tratamiento.



cardiomegalia, hepatosplenomegalia, linfadenomegalia, trombocitopenia, síndrome de hiperviscosidad sanguínea e, incluso, hipertensión intracraneal ⁽¹²⁾.

La recomendación actual sobre el tratamiento de la EG en el embarazo es utilizar PTU sólo durante el primer trimestre y cambiar a metimazol posteriormente ⁽¹³⁾. El metimazol puede producir aplasia cutis congénita y embriopatía grave con atresia de coanas, atresia de esófago, anomalías faciales y retraso psicomotor, si se comienza su administración en el primer trimestre del embarazo por lo que antes se recomendaba utilizar el PTU durante toda la gestación. La aparición de casos de insuficiencia hepática fulminante materna y fetal asociada a PTU ha llevado a la recomendación actual. El paso transplacentario de los fármacos anti-tiroideos puede inhibir la función tiroidea del feto/recién nacido y provocar, por tanto, hipotiroidismo. Por ello es fundamental mantener la T4L sérica materna en el límite superior de la normalidad o mínimamente hipertiroidia.

Es importante tener en cuenta que la producción de TSI puede persistir varios años tras el tratamiento con radio-yodo o incluso tras la tiroidectomía y puede aparecer enfermedad tiroidea autoinmune en el feto o en el recién nacido incluso en madres eutiroideas o con tratamiento sustitutivo. Por este motivo en toda mujer con antecedente de cirugía o radioyodo por enfermedad de Graves, independientemente de la función tiroidea que presente al iniciar el embarazo, es recomendable determinar el nivel de anticuerpos en el tercer trimestre y evaluar la situación fetal en busca de signos de hipertiroidismo. Por otro lado, parece que el antecedente de radioyodo se ha relacionado con un mayor riesgo de hipertiroidismo fetal y neonatal.

El seguimiento de los hijos de madre con EG permite un diagnóstico precoz de un posible hipertiroidismo neonatal. Es necesario realizar determinación de TSH, T4L y TSI entre el tercer y quinto día de vida en los hijos de madres con anticuerpos positivos en el tercer trimestre de gestación o si se desconoce este dato ⁽¹⁴⁾. Un dato que puede resultar de gran utilidad es la determinación de TSI en sangre de cordón, puesto que si son negativos descarta el riesgo de hipertiroidismo y su positividad implica un riesgo del 29% de hipertiroidismo neonatal ⁽¹⁵⁾.

En nuestro caso, cuando la madre vino a dar a luz al hospital, aunque se conocía el antecedente de enfermedad de Graves en tratamiento con propiltiouracilo y que estaba eutiroidea, el control endocrinológico se hacía en otro centro y no se tenía constancia de los niveles de anticuerpos que se solicitaron a posteriori y que efectivamente estaban elevados por lo que nuestro recién nacido probablemente ya tuvo un hipertiroidismo fetal que no se diagnosticó. El nacimiento prematuro y la impregnación meconial al nacimiento son manifestaciones claras. Posteriormente, a las 48 horas de vida presentó síntomas de hipertiroidismo que se confirmaron analíticamente con la elevación de la T4L y la frenación de la TSH. El valor de TSI se conoció posteriormente puesto que no se realiza la determinación en nuestro centro y la muestra se remite a un laboratorio externo.

El tratamiento del hipertiroidismo neonatal es complejo y requiere un estrecho seguimiento. El yodo y los compuestos yodados son los fármacos de elección para disminuir rápidamente la liberación de las hormonas tiroideas por bloqueo tiroideo (efecto Wolff-Chaikoff), recomendándose su administración al me-

nos 60 minutos después de comenzar los fármacos antitiroideos para evitar el exceso de síntesis de hormonas tiroideas inducido inicialmente por el yodo. La solución de Lugol (equivalente a 126 mg de yodo/mL) se administra en gotas (una gota = aproximadamente 8 mg), 1-3 gotas cada 8 horas, por vía oral. En cuanto a los antitiroideos, es de elección el metimazol que se utiliza a dosis de 0,5-1,0 mg/kg/día, oral (inicialmente cada 8 h, en mantenimiento cada 12-24 horas) y en segundo lugar el propiltiuracilo (dosis 5-10 mg/kg/día oral, administrado cada 8 horas). En 24-36 horas del tratamiento combinado de fármacos antitiroideos y yodo, debe observarse respuesta metabólica. En caso contrario, se podrían amentar las dosis anteriores en un 50%. En casos graves podrían utilizarse los glucocorticoides porque inhiben la secreción de hormonas tiroideas y la desyodasa tipo 1 (responsable de la conversión periférica de T4 a T3). Además puede ser necesario utilizar propranolol para contrarrestar las manifestaciones adrenérgicas y el tratamiento de soporte para garantizar la nutrición e hidratación adecuadas o incluso la sedación y digitalización en caso necesario.

La alimentación con lactancia materna no está contraindicada puesto que los fármacos antitiroideos administrados a la madre, aunque pasan a la leche materna no desencadenan hipotiroidismo neonatal a las dosis habituales ⁽¹⁶⁾ y por otro lado el paso de anticuerpos a la leche materna es muy pequeño.

Nuestro paciente recibió tratamiento con lugol y propiltiuracilo consiguiendo control metabólico en las primeras 48 horas, se optó por utilizar el propiltiuracilo en lugar de metimazol por ser el fármaco con el que teníamos experiencia. Requirió propranolol y tratamiento de soporte mediante alimentación con sonda nasogástrica. No se consideró el uso de glucocorticoides puesto que respondió al tratamiento descrito. Era alimentado con leche materna extraída suplementada con leche artificial y tras la mejora de la situación clínica continuó con lactancia materna por succión.

El seguimiento debe establecerse mediante controles clínico analíticos, aunque no está claramente establecida la periodicidad con la que deben realizarse, parece lógico, como proponen algunos autores determinar valores hormonales hasta que se negativicen los TSI. Está descrito que la vida media de los TSI maternos en el neonato es de aproximadamente 12 días, pero el estímulo tiroideo puede mantenerse durante 3-12 semanas. Es frecuente la remisión completa a las 20 semanas y prácticamente en el total de los pacientes a las 48 semanas ⁽¹⁾. En nuestro caso se mantuvo el tratamiento con antitiroideos hasta que se negativizaron los TSI a las 16 semanas. Desde el 14 día de vida precisó tratamiento con levotiroxina por persistencia de la TSH suprimida que no se normalizó hasta el sexto mes. En un estudio de seguimiento de una cohorte de 96 recién nacidos hijos de madres con

enfermedad de Graves ⁽⁶⁾ se constató que en muchos casos la TSH estaba suprimida más allá del tercer mes.

Tras retirar el tratamiento se normalizó la función tiroidea y el niño presentó buena evolución de su curva ponderal y un desarrollo psicomotor normal.

Conclusiones

Aunque el hipertiroidismo neonatal es muy raro, es un cuadro de potencial gravedad, por lo que es esencial aplicar protocolos asistenciales específicos y mantener una buena comunicación entre los obstetras y los pediatras. El seguimiento del recién nacido hijo de madre afecta de enfermedad de Graves debe ser estrecho y es importante tener en cuenta que aunque la madre haya estado eutiroidea en el embarazo como en nuestro caso o incluso haya sido tratada con radioyodo, el riesgo depende principalmente del valor de anticuerpos TSI maternos en el tercer trimestre. Conocer los antecedentes de la gestación, permitirán al pediatra anticiparse a la situación, estar atento a los síntomas de hipertiroidismo neonatal y hacer un diagnóstico precoz mediante la determinación de la función tiroidea en los primeros días de vida.

Así mismo, aunque se trata de un trastorno transitorio, requiere la instauración rápida del tratamiento para controlar la situación clínica que puede ser grave y un estrecho seguimiento para ir ajustando el tratamiento y garantizar una correcta función tiroidea hasta la negativización de los anticuerpos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27 (1):109-26.
2. Hall R. Pregnancy and autoimmune endocrine disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9 (1): 137-55.
3. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27 (1): 127-49.
4. Dallas JS. Autoimmune thyroid disease and Pregnancy: Relevance for the Child. *Autoimmunity* 2003; 36 (6-7): 339-50.

5. Galofe JC, Davies TF. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18(11):1847-56.
6. Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Boyko V, Lerner-Geva L, Pinhas-Hamiel O. Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease. *Thyroid* 2014;24(6): 1032-9.
7. Kamishlian A, Matthews N, Gupta A, Filipov P, Maclaren N, Anhalt H, Ten S. Different outcomes of neonatal thyroid function after Graves' disease in pregnancy: Patients Reports and Literature Review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 1357-63.
8. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 2010;16(1):118-29.
9. El Baba KA, Azra ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Int J Gen Med* 2012;5: 227-30.
10. Rivkees SA, Mandel SJ. Thyroid disease in pregnancy. *Horm Res Paediatr* 2011;76 (Suppl 1):91-6.
11. Lao TT. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17 (2):123-7.
12. Rodriguez-Arnau MD, Rodriguez-Arno J. Hipertiroidismo neonatal. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (1): 9-13.
13. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10): 1081-1117.
14. Clemente M. Hipertiroidismo en el embarazo. Recién nacido hijo de madre con enfermedad de Graves. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5 Suppl 2: 35-40. Doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.256>.
15. Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2014; 170 (6): 855-862.
16. Karras S, Krassas GE. Breastfeeding and antithyroid drugs: a view from within. *Eur Thyroid J* 2012; 1(1): 30-3.

Otras causas de raquitismo no carencial: raquitismo resistente a vitamina D tipo II

Other causes of non-deficient rickets: Hereditary Vitamin D Resistant Rickets type II

Elena Lucas Sáez¹, Jesús Lucas², José Badía³, María Antonia Moreno¹, Maribel Giner¹

¹*Pediatría. Hospital de Manises. Manises, Valencia*

²*Pediatría. Centro Salud Fernando el Católico. Castellón de la Plana, Castellón*

³*Pediatría. Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana, Castellón*

Resumen

El raquitismo es una enfermedad por fallo en la mineralización del hueso en crecimiento, cuya causa más frecuente es la carencial por déficit de vitamina D. La lactancia materna exclusiva prolongada, la prematuridad, la pigmentación cutánea y la escasa exposición solar, son factores de riesgo para desarrollar la enfermedad. Presentamos el caso de un paciente de 19 meses de edad con raquitismo grave, asociado a alopecia y a retraso psicomotor, que contaba con varios de estos factores de riesgo. La no respuesta al tratamiento con vitamina D3 y calcio hizo replantearnos la sospecha inicial sobre la etiología carencial, llegando al diagnóstico final de raquitismo resistente a vitamina D tipo II. Este raro trastorno, de herencia autosómica recesiva, se produce por una mutación en el gen del receptor de la vitamina D3 que provoca resistencia a su acción. Existe un amplio espectro de presentación clínica, con una respuesta variable e impredecible al tratamiento con altas dosis de vitamina D y sus metabolitos activos. Nuestro paciente por el momento no ha presentado respuesta a las distintas pautas de tratamiento.

Palabras clave: *raquitismo, vitamina D, alopecia, resistencia al tratamiento*

Abstract

Rickets is a disease due to inadequate mineralization of growing bone. One of the most relevant causes is Vitamin D deficiency. Exclusive prolonged breastfeeding, prematurity, skin pigmentation and low sun exposure, are risk factors to develop the disease. We report a 19-month-old child with severe rickets, associated to alopecia and psychomotor retardation, who had many of these risk factors. After not achieving results with vitamin D and calcium treatment, nutritional deficiency was discarded and final diagnosis of Hereditary Vitamin D Resistant Rickets was made. This rare autosomal recessive disorder is caused by mutations in the vitamin D receptor gene, leading to target organ resistance to it. There is a wide range of clinical presentation, with a variable and unpredictable response to treatment with high doses of vitamin D derivatives. Although we have tried different treatments, our patient has not yet improved.

Key words: *rickets, vitamin D, alopecia, treatment resistance*

Introducción

El raquitismo es una enfermedad metabólica ósea que afecta a la mineralización de los cartílagos de crecimiento antes de que se produzca la fusión de las epífisis. Ello provoca que éstos se adelgacen y ensanchen, además de que se hagan más débiles y puedan deformarse con la fuerza del peso corporal o de la musculatura que se inserte en ellos ⁽¹⁾.

La causa más frecuente de raquitismo es el déficit de vitamina D. Se trata de un problema todavía prevalente en países en vías de desarrollo, pero a menudo también debido a factores alimentarios y étnicos presentes en población inmigrante ⁽¹⁻³⁾.

Correspondencia:

Elena Lucas Sáez

Pediatría, Hospital de Manises

Manises, Valencia

E-mail: elenalucas77@hotmail.com

E-mail: mlucas@hospitalmanises.es

Tabla 1. Valores analíticos al diagnóstico y tras las sucesivas pautas de tratamiento.

| | Valores ^a normalidad | Al diagnóstico | Tras tratamiento inicial | Tras 1 año y medio de evolución |
|----------------------|------------------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Ca (mg/dL) | 8,5-10,8 | 7,6 | 8,7 | 8,9 |
| P (mg/dL) | 4,5-6,5 | 2,3 | 1,8 | 2,5 |
| PTH (pg/mL) | 60-135 | 1.028 | 457 | 578 |
| FA (UI/L) | 384-1.966 | 2.399 | 1.489 | 2.125 |
| 25OH-D3 (ng/mL) | >30 | 9,6 | 29 | >150 |
| 1,25(OH)2-D3 (pg/mL) | 18-70 | - | - | - |

Presentamos un caso clínico de raquitismo grave con mala respuesta a tratamiento.

Caso clínico

Niño de 19 meses que ingresa en sala de pediatría de nuestro hospital, para estudio por estancamiento ponderal.

Como antecedentes personales fue un prematuro de 35 semanas de gestación, con madre hepatitis C+ y polihidramnios en el tercer trimestre. La somatometría fue adecuada al nacimiento para edad gestacional, con peso 3.030 g (p75), longitud 49 cm (p50) y perímetro cefálico de 34 cm (p75). Preciso ingreso hospitalario breve por hipoglucemia e ictericia en rango para fototerapia sin otras complicaciones. Recibió alimentación con lactancia materna.

Llevó seguimiento en consultas externas de Neonatología, con negativización de serología de hepatitis C.

Acudió a los controles de salud por su pediatra de Atención Primaria, con profilaxis adecuada con vitamina D3 durante los primeros 6 meses de vida, momento en el que se introduce la alimentación complementaria, aunque mantiene lactancia materna como alimento principal de su dieta. A partir de los 6 meses de vida se produce un estancamiento pondoestatural: a los 6m el peso se sitúa en p25 y la longitud en p10-25; al año de vida, el peso y la longitud en p10; y a los 18 meses, el peso en p3 y la longitud < p3 (Figura 1). El perímetro cefálico se mantiene estable en p50.

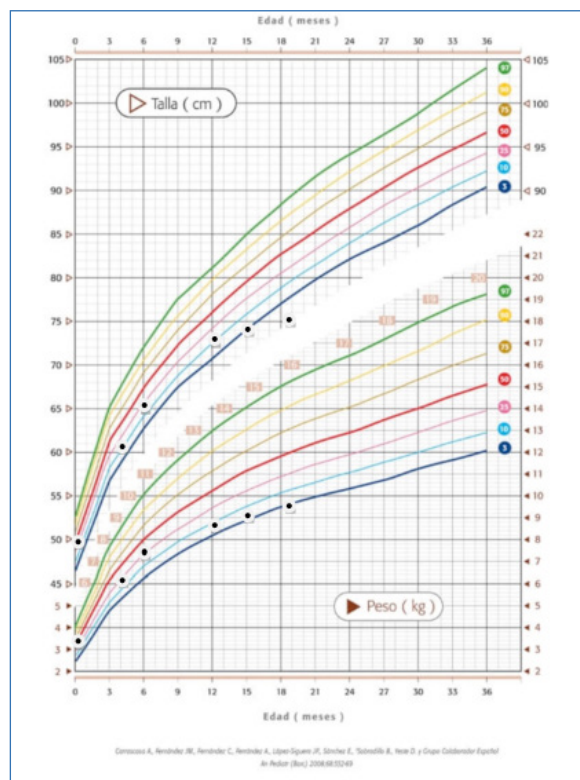
A los 13 meses inició seguimiento en consultas externas de Neuropediatría por retraso psicomotor. Todas las exploraciones complementarias realizadas (hormonas tiroideas, amonio, lactato y piruvato, esteroides en suero, ácidos grasos libres y de cadena larga, mucopolisacáridos y ácidos orgánicos en orina, resonancia magnética cerebral y fondo de ojo) fueron normales. Además fue valorado por Dermatología por

alopecia areata de cuero cabelludo, en tratamiento con monoxidillo y corticoides tópicos.

Como antecedentes familiares, los padres están sanos, son consanguíneos con relación de primos hermanos, y proceden de Pakistán. Tiene una hermana de 5 años sana.

A la exploración destaca un peso 9,4 kg (p3), longitud 76,5 cm (< p3) y PC 49 (p50). Presenta aspecto de desnutrición, con escaso panículo adiposo. La cabeza tiene una fontanela anterior amplia, con dehiscencia de suturas coronales y craneotabes. Presenta

Figura 1. Evolución de peso y talla desde el nacimiento hasta el diagnóstico.



áreas de alopecia areata en >50% del cuero cabelludo, con distribución normal del resto del vello corporal. El tórax es ancho y campaniforme, palpándose rosario costal. Los miembros son cortos, con deformidad de tibias en varo, y las metáfisis de muñecas y tobillos se aprecian engrosadas a la simple inspección.

A nivel neurológico presenta una hipotonía axial, con reflejos osteotendinosos conservados. La sedestación es estable y gatea, no ha iniciado bipedestación ni deambulación con apoyo.

El resto de la exploración por aparatos es normal.

Los análisis sanguíneos muestran una hipocalcemia e hipofosfatemia (calcio 7,6 mg/dL, fósforo 2,3 mg/dL) con elevación de fosfatasa alcalina y PTH (fosfatasa alcalina 2.399 UI/L, PTH 1.028,3 pg/ml) y valores disminuidos de vitamina D3 (25OH-D3 9,6 ng/mL). (Tabla 1). El hemograma y resto de iones fueron normales. El estudio de la función renal también resultó normal (aclaramiento de creatinina 159 ml/min/1,73 m², proteinuria 5,7 mg/m²/h, cociente calcio/creatinina 0,19; reabsorción tubular fósforo 92%).

Las radiografías de miembros muestran metáfisis irregulares y desflecadas, con deformidad en copa (Figura 2). En la radiografía de tórax se aprecia rosario costal.

La ecografía abdominal es normal, sin signos de nefrocalcinosis.

También se realiza estudio analítico a la madre (Ca 9,4 mg/dL, P 2,8 mg/dL, PTH 80,7 pg/mL, 25OH-D3 7,6 ng/mL) y densitometría ósea que muestra osteopenia de fémur y columna lumbar. Estos datos sugieren osteopatía secundaria al déficit de vitamina D.

Las exploraciones complementarias confirman la sospecha clínica de raquitismo y descartan otras causas de malnutrición. Después de excluir la causa renal de raquitismo, dada las características del paciente (prematuridad, lactancia materna exclusiva prolongada) y de la madre (déficit de vitamina D y escasa exposición solar) la sospecha se dirige hacia la etiología carencial.

Se inicia tratamiento con vitamina D3 y calcio a altas dosis según últimas recomendaciones ⁽⁴⁾ (5.000 UI/d de vitamina D3 durante 6 semanas y 30-75 mg/kg/día de calcio elemento para evitar el fenómeno del hueso hambriento), con mejoría parcial de los parámetros analíticos (Ca 8,7 mg/dL, 25OH-D3 29ng/mL, PTH 457pg/mL, FA 1489 UI/L), aunque sin mejoría del fósforo sérico (P 1,8 mg/dL), indicativo de resistencia a vitamina D (Tabla 1). Tras descenso paulatino de dosis, se produce un empeoramiento analítico, lo que hace replantear el diagnóstico. Se solicitan niveles de 1,25(OH)₂-D3 que están muy elevados (182 pg/mL), lo cual dirige la sospecha hacia un raquitismo resistente a vitamina D tipo II. Se solicita estudio genético, con hallazgo de 2 variantes patogénicas en la secuencia codificante del gen VDR: c.152>C, p.Met51Thr y c.1051_1057delACCAAAG, p.Thr351Profs*7, localizadas en el DNA binding domain y en el ligand binding

Figura 2. Radiografías simples de muñeca y fémur de nuestro paciente.



Tabla 2. Características bioquímicas en los distintos tipos de raquitismo.

| | Tipo | Calcio | Fósforo | Fosfatasa Alcalina | PTH | 25OH vitamina D | 1,25(OH) ₂ D | Calcio urinario |
|-------------------------|---|--------|---------|--------------------|-------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| Raquitismo calciopénico | Déficit vitamina D | ↓ o N | ↓ o N | ↑ o ↑↑ | ↑ | ↓ | ↑ o N | ↓ o N |
| | Raquitismo resistente vitamina D tipo I | ↓ | ↓ o N | ↑↑ | ↑ | N | ↓ | ↓ |
| | Raquitismo resistente vitamina D tipo II | ↓ | ↓ o N | ↑↑ | ↑ | N | ↑↑ | ↓ |
| Raquitismo fosfopénico | Hipofosfatemia ligada X | N | ↓↓ | ↑ | N o ↑ | N | N o ↓ | ↓ |
| | Raquitismo hereditario hipofosfatémico con hipercalciuria | N | ↓ o ↓↓ | ↑ | N o ↓ | N | ↑ | ↑ |
| | Deprivación nutricional de fósforo | ↑ o N | ↓ | ↑ o ↑↑ | ↓ o N | N | ↑ | ↑ o N |

domain, respectivamente. Ello provoca un cambio de aminoácido y una delección de siete nucleótidos, produciendo una alteración en el marco de lectura y un codón de parada de la transcripción en el aminoácido 358.

De acuerdo con las recomendaciones más recientes ⁽⁴⁾, se aumenta la dosis de calcio a 150 mg/kg/día y se decide cambiar a metabolitos activos de la vitamina D3, inicialmente con calcifediol (200 mcg/día), sin apreciar cambios. Posteriormente se decide cambio de tratamiento con dosis crecientes de calcitriol, hasta alcanzar 30 mcgr/día, sin evidenciar mejoría clínica ni analítica significativa (Ca 8,5 mg/dL, P 2,1 mg/dL, PTH 560 pg/mL, FA 2.123 UI/L).

Tras un año y medio de evolución, persisten las mismas deformidades esqueléticas y el estancamiento de crecimiento, aunque ha iniciado deambulación con ayuda de fisioterapia. A nivel analítico, existe cierta mejoría, aunque persiste el hiperparatiroidismo (Ca 8,9 mg/dL, P 2,5 mg/dL, PTH 578 pg/mL y FA 2.125 UI/L) (Tabla 1). No ha existido modificación de las imágenes radiológicas. Tampoco ha mejorado su alopecia.

No ha tenido infecciones relevantes salvo episodios de broncoespasmo inducidos por infecciones respiratorias, que han disminuido tras iniciar tratamiento de base con budesonida inhalada.

Ante la falta de respuesta al tratamiento se está planteando iniciar tratamiento con cinacalcet, en espera de aprobación por el comité ético.

Discusión

El raquitismo es una enfermedad consistente en el fracaso de la mineralización de la matriz ósea del hueso

en crecimiento ⁽¹⁾. La hipertrofia del osteoide del cartílago de crecimiento aumenta su longitud y deforma la línea de mineralización metafisaria, lo que se manifiesta radiológicamente como una línea irregular y un ensanchamiento en copa.

La causa más frecuente es la carencial por déficit de vitamina D y existen factores de riesgo bien definidos ^(1,2): déficit de calcio y vitamina D en gestante, prematuridad, lactancia materna exclusiva prolongada, no profilaxis con vitamina D3 en lactante, piel oscura y escasa exposición solar.

La mayoría de estos factores prevenibles, a menudo se agrupan en población inmigrante (Magreb y África Central, indígenas de Latinoamérica, Pakistán, India), que por sus características étnicas y socioculturales son deficientes en vitamina D ⁽⁵⁾.

Para el estudio etiológico del raquitismo debemos diferenciar las causas calciopénicas de las fosfopénicas. En las causas calciopénicas, los valores de fósforo serán normales o bajos, pero la PTH estará elevada. En las causas fosfopénicas los valores de calcio serán normales y la PTH estará normal o moderadamente elevada ⁽⁴⁾ (Tabla 2).

Dentro de las causas calciopénicas, los valores bajos de 25OH-D3 orientarán a déficit de vitamina D, y si ésta es normal, se solicitará la determinación de 1,25(OH)₂-D3, que estará baja en el raquitismo resistente a vitamina D tipo I (déficit de producción) y elevada en el tipo II (producción normal pero resistencia a su acción).

Las causas fosfopénicas vendrán determinadas por la pérdida renal de fosfato, en enfermedades como el síndrome de Fanconi, el raquitismo hipofosfatémico ligado a X, o menos frecuente, el raquitismo hereditario con hipercalciuria.

En nuestro paciente, a pesar de los datos clínicos y radiológicos tan floridos, los valores disminuidos de 25OH-D3, asociado a sus características étnicas, y la mejoría parcial tras tratamiento, orientaron el diagnóstico hacia la etiología carencial. Sin embargo, la hipofosfatemia mantenida y el empeoramiento del resto de valores analíticos tras la disminución del tratamiento, pese a haber logrado normalización de los niveles de 25OH-D3, hizo replantearnos el diagnóstico a un tipo de raquitismo resistente a vitamina D (Tabla 1). Casos similares han sido descritos en la literatura ^(6, 7).

Los niveles elevados de 1,25(OH)₂-D3 orientaban a la posibilidad de raquitismo resistente a vitamina D tipo II, trastorno autosómico recesivo que se manifiesta con raquitismo grave y que puede asociar alopecia.

Esta rara enfermedad, de herencia autosómica recesiva, se produce por la resistencia a la acción de la forma activa de la vitamina D, debido a mutaciones en el gen de su receptor (VDR), localizado en el cromosoma 12. En nuestro paciente se hallaron 2 mutaciones, la primera de ellas descrita previamente en la literatura ⁽⁸⁾, lo que confirmó el diagnóstico de esta entidad. No se ha realizado estudio genético a los padres.

La falta de acción de la vitamina D provoca hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo secundario y raquitismo grave. Existe un amplio espectro de presentación clínica, con una respuesta variable e impredecible al tratamiento con vitamina D y sus metabolitos activos.

Los niños afectados son normales al nacimiento debido a un normal flujo de calcio transplacentario. Según el grado de hipocalcemia existe riesgo de tetania y convulsiones en los primeros 6 meses de vida y desarrollan la osteopatía grave en los siguientes 6-12 meses. El retraso psicomotor se atribuye a la debilidad muscular por la hipofosfatemia y al dolor óseo que provoca la deambulación. Además son frecuentes las complicaciones infecciosas, que empeoran el pronóstico de estos pacientes ⁽⁹⁾.

La alopecia también es un signo inconstante. Ocurre en 2/3 de los casos, como resultado de la falta de actividad del VDR en los queratinocitos. Puede estar presente al nacimiento, pero habitualmente aparece durante los primeros meses de vida, y puede ser universal o parcial, a menudo con un patrón inusual, ya que se alternan zonas de calvicie junto a otras con pelo ralo y otras con pelo normal, y no responde a los tratamientos habituales.

Existen descritos hasta el momento 50 mutaciones del gen VDR ⁽⁸⁾, aunque nuevas mutaciones han sido publicadas en la bibliografía reciente ⁽⁹⁾. Las mutaciones en el dominio DNA-binding del VDR producen una total disrupción estructural de la unión del receptor, lo

que provocan una falta total de respuesta al tratamiento con 1,25(OH)₂-D3. Una característica común de estos pacientes es que todos tienen alopecia ⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, algunos pacientes portadores de mutaciones en el dominio ligand-binding del VDR tienen una respuesta parcial al tratamiento ^(8, 10).

El tratamiento consiste en altas dosis de vitamina D3 (4.000-50.000 UI/día) o sus metabolitos activos (calcifediol 20-200 mcg/día o calcitriol 17-20 mcg/día) ^(11, 12).

Un porcentaje de pacientes presenta una mejoría de los síntomas y resolución de la osteopatía, sugiriendo una resistencia parcial que puede mejorar la absorción intestinal de calcio con estas dosis farmacológicas. En estos casos ocurre una normalización bioquímica y radiológica en un plazo de 3 a 5 meses tras el inicio de tratamiento, aunque la alopecia nunca mejora ⁽¹¹⁾. Tras la corrección de la hipocalcemia ocurre la normalización de la hipofosfatemia sin necesidad de suplementos de fósforo.

Cuando existe falta de respuesta a este tratamiento, la alternativa es el uso de calcio intravenoso. Ello indica que una de las claves fisiopatológicas del raquitismo resistente a vitamina D tipo II es la incapacidad de absorber calcio a nivel intestinal, trastorno desencadenante del hiperparatiroidismo y de la grave osteopatía, y que las acciones del VDR son esenciales para el crecimiento normal y la homeostasis ósea. Este tratamiento precisa de catéter central, y la dosis utilizada es de 75 mg/kg de calcio elemental, administrado en periodos de 18-20 horas ⁽⁷⁾, monitorizando de forma cuidadosa los niveles plasmáticos de calcio, fósforo, PTH y de calcio urinario. La presencia de complicaciones infecciosas graves dificulta este tratamiento ^(7, 13), tras el cual algunos pacientes tampoco obtienen respuesta.

Por el momento no existen otros tratamientos disponibles, aunque una publicación reciente presenta un paciente tratado con éxito con cinacalcet, tras fracaso del resto de tratamientos habituales ⁽¹³⁾. El uso de este calcimimético se basa en un intento de frenar el aumento de PTH secundaria al defecto de absorción intestinal de calcio, y ha demostrado su eficacia en casos de hiperparatiroidismo secundario en otras enfermedades ⁽¹⁴⁾. En el caso publicado, se logró la supresión de la PTH y la resolución de los cambios radiológicos de raquitismo ⁽¹³⁾.

Conclusiones

El déficit de vitamina D es la causa más frecuente de raquitismo. Sin embargo, casos con manifestaciones clínicas graves, escasa respuesta al tratamiento y presencia de otros factores asociados como la alopecia y

la consanguinidad, deben hacer plantearnos otras posibles causas.

El tratamiento del raquitismo resistente a vitamina D es un desafío. Por el momento nuestro paciente no ha presentado respuesta a las distintas pautas de tratamiento empleadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Larry A. Greenbaum. Rickets and Hypervitaminosis D. In: Robert M. Kliegman. Nelson Textbook of Pediatrics 19th ed. 2011: 711-735.
2. MC Gancedo, MC Hernández-Gancedo. Raquitismo. *Pediatr Integral* 2007;XI (7): 593-598.
3. JC Silva Rico, N Silva Higuero. Raquitismo carencial y otras formas de raquitismo. *Pediatr Integral* 2011;XV (7): 654-668.
4. Thomas Carpenter. Etiology and treatment of calceipenic rickets in children. Uptodate 2013.
5. Choudhury S, Jebasingh KF, Ranabir S, Singh TP. Familial vitamin D resistant rickets: End-organ resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 1): S224-7.
6. Donghi V, Di Frenna M, di Lascio A, Chyiumello G, Weber G. Vitamin D dependent rickets, diagnostic and therapeutic difficulties: two case reports. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24 (9-10):801-5.
7. Peter J Malloy, Jining Wang, Tark Srivastava and David Feldman. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets with alopecia resulting from a novel missense mutation in the DNA-binding domain of the vitamin D receptor. *Mol Genet Metab* 2010; 99(1):72-79.
8. Peter J Malloy, Veibor Tasic, Doris Taha et al. Vitamin D receptor mutations in patients with hereditary 1,25 dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Mol Genet Metab* 2014;111(1):33-40.
9. Papadopoulou A, Bountouvi E, Gole E et al. Identification of a novel nonsense mutation in the ligand-binding-domain of VDR and clinical description of two Greek patients with hereditary vitamin D-resistant rickets and alopecia. *Horm Res Paediatr* 2014; 82 (3): 206-12.
10. Surender K, Kochar IPS, Ahmad A et al. Hereditary vitamin D rickets: a case series in a family. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27 (11-12):1217-1222.
11. Malloy PJ, Feldman D. Genetic Disorders and Defects in vitamin D action. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 2010 (39):333-346.
12. Portale A, Perward F and Miller W. Rickets due to hereditary abnormalities of vitamin D synthesis or action. In: *Pediatric Bone*. Chapter 25, 2012: 679-698.
13. Srivastava T, Alon U. Cinacalcet as adjunctive Therapy for hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013 (28): 992-996.
14. Calcimiméticos para el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con nefropatías crónicas (Revision Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 12. Art. No.: CD006254. DOI: 10.1002/14651858.CD006254.