



Sumario

Junio 2018, VOLUMEN 9 (1)

EDITORIAL

- | | |
|---|---|
| Importancia de la correcta valoración de los patrones madurativos puberales | 4 |
|---|---|

ORIGINALES

- | | |
|---|----|
| Valores de hormonas tiroideas en el prematuro y evolución con la edad | 7 |
| Repercusión familiar sobre el deseo concepcional de los padres con hijos afectos de formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21hidroxilasa | 14 |
| Hiperglucemia: no todo es diabetes tipo 1. Nuestra experiencia durante 23 años | 21 |

REVISIONES

- | | |
|--|----|
| Influencia de la hipotroxinemia gestacional en el desarrollo neuropsicológico de la descendencia | 30 |
|--|----|

CASOS CLÍNICOS

- | | |
|--|----|
| Mutaciones en la succinato deshidrogenasa como causa de paraganglioma/feocromocitoma en la edad pediátrica | 47 |
| Hallux valgus como signo guía en el diagnóstico de talla baja | 52 |
| Hemólisis en paciente diabético. Reporte de un caso | 56 |
| Pubertad precoz periférica secundaria a tumor de células de Leydig.
Abordaje conservador | 59 |





REVISTA ESPAÑOLA

Endocrinología Pediátrica

PUBLICACIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLÓGIA PEDIÁTRICA

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

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidente

Dra. Beatriz García Cuartero

Secretaria general

Dra. Marta Ferrer Lozano

Tesorera

Dr. Francisco Javier Arroyo Díez

Vocales

Dra. María Alija Merillas

Dr. Roque Cardona Hernández

Dra. Concepción Fernández Ramos

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Laura Audí Parera

Directores asociados

Lidia Castro-Feijóo

Diego De Sotto Esteban

Concepción Fernández-Ramos

Alfonso Lechuga Sancho

Leandro Soriano Guillén

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de
acceso libre en:

www.seep.es/revista



Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

PULSO
ediciones

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

Paseo Club Deportivo, 1
Edificio 15-A, 1^a planta
28223 Pozuelo de Alarcón · Madrid
Telf.: +34 913 205 827

Paseo de la Reforma 383
Int. 704 Col. Cuauhtémoc,
México D.F. (México)
Telf.: +52 55 5980 9735

Calle 90 n° 16-18, 5^a planta.
Bogotá D.C. (Colombia)
Telf.: +571 7428800

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

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© 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 9
Edición 1

EDITORIAL

- Importancia de la correcta valoración de los patrones madurativos puberales 4
Isolina Riaño-Galán

ORIGINALES

- Valores de hormonas tiroideas en el prematuro y evolución con la edad 7
Raquel Segovia Ortí, Diego De Sotto Esteban, María Caimari Jaume, Antonia Barceló Bennasar, Pilar Sanchís Cortés, Joan Figuerola Mulet
- Repercusión familiar sobre el deseo conceptional de los padres con hijos afectos de formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21hidroxilasa 14
María Sanz Fernández, Paula Fernández Martínez, Amparo Rodríguez Sánchez
- Hiperglucemia: no todo es diabetes tipo 1. Nuestra experiencia durante 23 años 21
Carmen Yeste Oliva, Cristina Pardo Domínguez, María Pilar Ranchal Pérez, Leopoldo Tapia Ceballos

REVISIONES

- Influencia de la hipotiroxinemia gestacional en el desarrollo neuropsicológico de la descendencia 30
Carmen Merediz, Paula Núñez

CASOS CLÍNICOS

- Mutaciones en la succinato deshidrogenasa como causa de paraganglioma/feocromocitoma en la edad pediátrica 47
Rumyana Rosenova Ivanova, Carmen De Mingo Alemany, Francisca Moreno Maciá, Sara León Cariñena, María Ángeles Maciá Escriche
- Hallux valgus como signo guía en el diagnóstico de talla baja 52
Lucía Torres Aguilar, Inés Mulero Collantes, María Juncal Mena Huarte, Carla Escribano García, Carlos Alcalde Martín, Ramón Cancho Candela
- Hemólisis en paciente diabético. Reporte de un caso 56
Ana De Lucio Delgado, Jose Manuel Rial Rodríguez, Macarena González Cruz, Rafael Andrés Del Orbe Barreto, José María Raya
- Pubertad precoz periférica secundaria a tumor de células de Leydig.
Abordaje conservador 59
Ainhoa Sarasua Miranda, Ignacio Díez López, Amaya Rodríguez Estévez, Ainara Lecuona Serrano, Lorena Mosteiro González

Importancia de la correcta valoración de los patrones madurativos puberales

Relevance of an adequate assessment of pubertal growth patterns

Isolina Riaño-Galán

AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

Palabras clave: *Crecimiento puberal, inicio del brote puberal, estudios de crecimiento*

Key Words: *Pubertal growth, pubertal growth spurt onset, growth studies*

La evaluación del crecimiento y desarrollo forma parte esencial de la tarea de los pediatras y enfermeras de pediatría en general y de los especialistas en endocrinología pediátrica en particular. Sin duda la característica más específica de la infancia es el crecimiento. Y si algo define el crecimiento es su complejidad. Se trata de un fenómeno biológico complejo resultante de la interacción de factores genéticos (genoma) y ambientales (exposoma) que se inicia en el periodo prenatal y se mantiene durante toda la infancia. Conlleva la maduración morfológica, el incremento de masa y la adquisición progresiva de capacidad funcional plena, hasta alcanzar la talla adulta entre los 15 y 17 años en las mujeres y entre los 17 y 19 años en los varones. Dada la multiplicidad de factores implicados en este proceso, su valoración constituye un indicador sensible del estado de salud y bienestar de un sujeto concreto o de una población determinada.⁽¹⁾

El crecimiento longitudinal es un proceso continuo, pero no lineal. La curva que representa el crecimiento humano se caracteriza por dos periodos de crecimiento rápido con sus fases de aceleración y desaceleración, separados por una etapa de crecimiento estable. El primero de estos ciclos de creci-

miento acelerado corresponde a la época fetal y los primeros meses de vida, y el segundo, al estirón puberal, que muestra un característico dimorfismo sexual. Karlberg⁽²⁾ en 1989 propuso un modelo de curva de crecimiento, denominado ICP (*infancy, childhood, puberty*), que es la suma de tres componentes: 1) fetal-primería infancia; 2) segunda infancia o prepupal y 3) puberal. Es importante destacar la variación interindividual significativa en el "comienzo" (*timing*) y en el ritmo (*tempo*) de la pubertad incluso en individuos del mismo sexo y origen étnico.

El *tempo* de crecimiento o ritmo madurativo se ha ido modificando como resultado de la interacción entre la herencia y el ambiente. De hecho, el crecimiento puberal comienza en un periodo de tiempo comprendido entre los 8 y 13 años de edad en las niñas y entre los 10 y 15 años en los niños. Por tanto, el patrón de crecimiento puberal va a ser diferente en función del momento de inicio.

La variabilidad en la cronología y en la intensidad del brote puberal implica que el único estándar adecuado en esta etapa de crecimiento sean los estudios longitudinales. Su realización es laboriosa y prolongada (exige unos 20-22 años), por lo que está expuesta a la pérdida de sujetos, sesgando la muestra final. Pero, son los únicos que permiten evaluar el crecimiento puberal de forma correcta, al proporcionar datos diferenciados según el patrón madurativo.

En España se dispone de una larga tradición de estudios de crecimiento, como se refleja en los muchos realizados desde finales de los años setenta del siglo pasado. Cabe destacar los estudios transversales llevados a cabo en Andalucía, Aragón, Cataluña, Madrid y País Vasco entre los años 2000-2005. Estos estudios transversales incluyen datos de muchos sujetos con distintas edades, desde el

Correspondencia:

Isolina Riaño-Galán
AGC de Pediatría
Hospital Universitario Central de Asturias
Oviedo, Asturias
E-mail: isolinariano@gmail.com

nacimiento hasta la edad adulta, tomados en un intervalo corto de tiempo (1-2 años). Resultan útiles para valorar el crecimiento prepuberal y para conocer la talla adulta. Sin embargo, no permiten estimar el crecimiento puberal puesto que este no se inicia a la misma edad en todos.

Por otra parte, la agrupación de individuos de los estudios longitudinales efectuados entre los años 1978-2000 en Aragón, Cataluña y País Vasco, ha posibilitado disponer de los datos a lo largo de todo el período de crecimiento de 540 sujetos (259 varones y 281 mujeres). Su análisis por separado y la comparación de los datos procedentes de los diversos estudios españoles han permitido comprobar que no existen diferencias con relevancia clínica por lo que han sido analizados conjuntamente y se han denominado "Estudios Españoles de Crecimiento 2010"⁽³⁾ (disponibles en <http://www.estudios-decrecimiento.es>). Aportan gráficas y tablas diferenciadas para cada sexo y para cada categoría maduradora (muy tempranos, tempranos, intermedios, tardíos y muy tardíos). Han sido de gran utilidad y de uso generalizado, si bien el número de sujetos incluidos en cada sexo fue limitado y muy escaso en los grupos extremos.

El recién publicado estudio longitudinal elaborado por Carrascosa et al⁽⁴⁾ sigue desde el nacimiento hasta la talla adulta a 1.453 sujetos (743 niñas y 710 niños). Proporciona datos de talla, velocidad de crecimiento, peso e índice de masa corporal (IMC) de población sana y no obesa, clasificados en cinco grupos de un año de intervalo de acuerdo con la edad de inicio del crecimiento puberal: maduradores muy tempranos, tempranos, intermedios, tardíos y muy tardíos. Estas tablas con patrones madurativos diferentes facilitan valorar de forma adecuada el crecimiento puberal de cada sujeto de acuerdo con su "*tempus*" madurativo. Sus datos resultan más robustos que los previos disponibles del estudio español del 2010, al incorporar más de 100 sujetos en cada uno de los cinco grupos maduradores para cada sexo.

Como se ha visto en los Estudios Españoles de Crecimiento 2010, no se observan diferencias clínicamente relevantes entre las distintas regiones, lo cual permite inferir que el Estudio Longitudinal de Barcelona 1995-2017 (disponibles en <http://www.millennialsgrowth.com>) puede ser aplicable también en toda España.

Aplicación clínica

En la evaluación clínica se ha de comparar la talla del niño con la población de referencia, siendo clave conocer su velocidad de crecimiento. Y para una correcta interpretación de los datos auxológicos

adquiere especial relevancia conocer cómo ha hecho su brote individual de crecimiento, y como ya se ha indicado, eso solo es posible en un estudio longitudinal. Los datos del Estudio Longitudinal de Crecimiento Barcelona 1995-2017 sin duda, suponen una gran aportación, que nos permitirá tomar decisiones más correctas y ayudarán a disminuir la incertidumbre a la que nos enfrentamos en la práctica clínica diaria.

La edad de inicio del brote de crecimiento puberal condiciona la intensidad y duración del crecimiento puberal, la cronología en la aparición de los estadios de Tanner, la edad de la menarquia y ganancia de talla desde la menarquia a la edad adulta en las mujeres, y los incrementos del volumen testicular en los varones.

Esto tiene importantes implicaciones en la clínica. Cuanto más temprano se produce el brote de crecimiento puberal, menor es la talla al inicio del desarrollo puberal, pero mayores son el pico y la duración de crecimiento puberal, y la ganancia total de talla durante el desarrollo puberal. Es decir, aquellos niños que comienzan la pubertad tempranamente crecen antes y más intensamente que los que la inician posteriormente, pero estos últimos estarán creciendo durante más tiempo y ambos alcanzarán una talla adulta semejante. Es decir, tal y como muestra el Estudio Longitudinal de Barcelona, estos fenómenos se compensan de forma que la talla adulta va a ser similar en los cinco grupos maduradores puberales.

Por tanto, la valoración clínica correcta del crecimiento puberal necesita los cinco patrones de referencia en ambos sexos, para ser capaces de confirmar que nos encontramos ante una situación normal o bien detectar posibles anomalías en el crecimiento y desarrollo madurativo.

Por otra parte, el incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad obliga a monitorizar la evolución del índice de masa corporal (IMC) en los controles pediátricos de salud y compararlos con los puntos de corte de sobrepeso y obesidad para la población de referencia. En este sentido, el estudio de Carrascosa et al⁽⁵⁾ proporciona datos actuales de referencia de IMC en la población pediátrica de la generación del milenio, sin obesidad ni malnutrición. De modo adicional, aporta datos de índice de masa tripondral (IMT)^(5,6). Este índice menos conocido que el IMC en la práctica clínica habitual, se ha propuesto recientemente para evaluar de forma más precisa la grasa corporal en adolescentes⁽⁷⁾. El estudio Longitudinal de Crecimiento de Barcelona evidencia un único patrón, tanto de IMC como de IMT, representativo de los cinco grupos madurativos y con valores similares en ambos性es.

Es indudable el interés de estos datos para una correcta estimación del sobrepeso, la obesidad y la malnutrición durante la infancia y adolescencia.

En definitiva, la aplicación de los datos del Estudio Longitudinal de Crecimiento Barcelona 1995-2017, obtenidos con rigor metodológico y con una muestra bien representativa puede contribuir a una mejor valoración del crecimiento y desarrollo en la población pediátrica en España.

Conflictos de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses potencial alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Eveleth PB, Tanner JM. Worldwide variation in human growth (2nd ed.) Cambridge: Cambridge University Press, 1990.
2. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989; 350:70–94. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1989.tb11199.x>.
3. Sánchez González E, Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Longas A, López de Lara D, López-Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr (Barc).* 2011;74(3):193.e1-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.10.005>. Epub 2011 Jan 14.
4. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, Gussinyé M, Ferrández A, Clemente M et al. Crecimiento puberal de 1453 niño sanos según la edad de inicio de la pubertad. Estudio longitudinal de Barcelona. *An Pediatr (Barc).* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.11.018>.
5. Carrascosa A, Yeste D, Moreno-Galdó A, Gussinyé M, Ferrández A, Clemente M et al. Índice de masa corporal e índice de masa tripondral de 1453 niño no obesos y sin malnutrición de la generación del milenio. Estudio longitudinal de Barcelona. *An Pediatr (Barc).* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.12.016>.
6. Burton RF. Why is the body mass index calculated as mass/height², not as mass/height³? *Ann Hum Biol.* 2007; 34: 656-63.
7. Peterson CM, Su H, Thomas DM, Heo M, Golnabi AH, Pietrobelli A, Heymsfield SB. Tri-ponderal mass index vs. Body mass index in estimating body fat during adolescence. *JAMA Pediatr.* 2017; 171:629-36.

Valores de hormonas tiroideas en el prematuro y evolución con la edad

Values of thyroid hormones in premature and evolution with age

Raquel Segovia Ortí¹, Diego De Sotto Esteban¹, María Caimari Jaume¹, Antonia Barceló³

Bennasar², Pilar Sanchís Cortés³, Joan Figuerola Mulet¹

¹Pediatria. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, Baleares

²Analisis Clínicos. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, Baleares

³Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IDIBSA). Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, Baleares

Resumen

Antecedentes: La función tiroidea de los recién nacidos prematuros difiere de la de los a término, siendo especialmente típica de los mismos la hipotiroxina transitoria, cuya importancia fundamental radica en su asociación con déficits posteriores en el desarrollo neurológico. **Objetivos:** Analizar los valores de tiroxina libre (T4L) alcanzados por los nacidos pretérmino, los valores de tirotropina (TSH) y la correlación entre ambas, así como su evolución con la edad. **Métodos:** Se revisan los valores de T4L y TSH en recién nacidos prematuros, no tratados con levotiroxina, hasta los 3 meses de vida, en función de la edad gestacional. **Resultados:** Se objetivan valores bajos de T4L, menores conforme disminuye la edad gestacional, que se recuperan progresivamente hasta alcanzar los 3 meses de vida. La correlación entre TSH y T4L se mantiene estable con la edad en todos los subgrupos. **Conclusiones:** La hipotiroxina es una realidad. Analizar en cada centro los valores de hormonas tiroideas es fundamental para poder llegar a establecer cuándo definir una T4L baja.

Palabras clave: Hormonas tiroideas, hipotiroxina, prematuridad, neonato

Abstract

Introduction: Thyroid function of premature newborn differs from that of term, transient hypothyroxinemia is typical of preterm infants, and its importance lies in its association with subsequent neurological development deficiencies. **Objectives:** To analyze the values of free thyroxine (FT4) reached by preterm infants, as well as thyrotropin (TSH) and the correlation between both, and how they evolve with age. **Methods:** FT4 and TSH values were reviewed in preterm infants, not treated with levothyroxine, until 3 months of age, depending on gestational age. **Results:** Low values of FT4 were observed, lower as gestational age decreases, recovering progressively until 3 months of life. The correlation between TSH and FT4 remained stable with age in all subgroups. **Conclusions:** Hypothyroxinemia of prematurity is a reality. Analyzing the values of thyroid hormones in each center is essential to be able to establish when to define low FT4.

Key Words: Thyroid hormones, hypothyroxinemia, prematurity, newborn

Correspondencia:

Raquel Segovia Ortí
Servicio de pediatría
Hospital Universitari Son Espases
Ctra. Valldemosa 79, 07010, Palma de Mallorca, Baleares
Tel: 871205000
E-mail: segoviaorti@gmail.com
E-mail: raquel.segovia@ssib.es

Introducción

La función tiroidea postnatal de los neonatos prematuros difiere de la de los a término. La hipotiroxina transitoria es una entidad típica del recién

nacido pretérmino, especialmente de los nacidos con menos de 30 semanas de edad gestacional⁽¹⁾.

Los factores principales que influyen en la función tiroidea del prematuro son la inmadurez del eje hipotálamo-pituitario-tiroideo, la inmadurez de la capacidad tiroidea para concentrar y sintetizar yodo, un aumento de las necesidades de hormona tiroidea para la termogénesis, una ingesta excesiva o deficitaria de yodo, la disminución de la producción de TBG (thyroid-binding globulin) hepática, junto a la interrupción brusca del aporte de yodo y de tiroxina desde la madre. Estos cambios se ven afectados por complicaciones de la prematuridad (distres respiratorio, hipoxia perinatal...) o la administración de múltiples terapéuticas que pueden influir en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideas (dopamina, octreótido, corticoides...)^(2, 3)

Se ha documentado hipotiroxinemia transitoria en la mayoría de los niños nacidos pretérmino, con un nadir en la primera semana de vida⁽⁴⁾, el cual se ha asociado con déficits posteriores de desarrollo neurológico^(5, 6). Sin embargo, no hay un consenso sobre lo que constituye un nivel "bajo" de tiroxina en plasma, siendo definido como un valor de tiroxina en sangre entre 2,6 a 3 desviaciones estándar (DS) por debajo de la media poblacional⁽⁷⁾. Dado que la TBG está disminuida en los neonatos pretérmino, resulta de mayor relevancia clínica determinar la tiroxina libre (T4L)⁽⁸⁾, situándose el corte en diversos artículos internacionales, por debajo de 0,7 ng/dl^(1, 2). La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), basándose en estudios realizados en los últimos años sobre la repercusión clínica que tienen concentraciones bajas de tiroxina, establece como punto de corte para la hipotiroxinemia grave una T4L menor de 0,8 ng /dl⁽⁹⁾.

Por todo ello, resulta fundamental analizar qué cifras de hormonas tiroideas alcanzan los neonatos en relación a la edad gestacional, como primer paso para determinar el grupo de niños de riesgo que se pueden beneficiar del tratamiento sustitutivo con levotiroxina, tal y como recomienda el grupo de trabajo de la SEEP⁽⁹⁾.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar los valores de T4L en los recién nacido pretérmino de nuestra población, en función de la edad gestacional, y cómo evoluciona ésta con el tiempo. En la evaluación también se han incluido los valores de tirotropina (TSH) y la correlación entre ambas hormonas.

Sujetos y métodos

Se ha realizado un estudio descriptivo, que analiza una cohorte de forma retrospectiva. Se han recogido

do todos los resultados de T4L y TSH realizados a todos los neonatos pretérmino (nacido antes de 37 semanas de gestación, calculada según fecha de última menstruación) hasta los 3 meses de vida.

El protocolo para la determinación de hormonas tiroideas realizadas en nuestro hospital sigue la guía de recomendación de la SEEP, que indica evaluar la función tiroidea a los 15 días de vida y prealta a todos los menores de 1500 gramos y de forma individualizada según factores de riesgo.

Para realizar el posterior análisis de los datos, los niños se han dividido en 4 subgrupos en función de su edad gestacional, en base a estudios previos publicados en la literatura: 24-27 semanas, 28-30 semanas, 31-33 semanas y 34-36 semanas de gestación.

Se realizó un cálculo de tamaño muestral, estableciendo un número mínimo de 30 pacientes por subgrupo de edad gestacional, con un intervalo de confianza del 95%, una precisión del 5% y una desviación estándar común de 0,14 para T4L.

Se inició la recogida de datos de forma retrospectiva desde Octubre de 2017, durante 2 años, tras haber superado el tamaño muestral calculado.

Se han incluido todos los niños nacidos antes de las 37 semanas de gestación y menores de 3 meses de vida, a los que se les ha realizado alguna determinación de TSH y/o T4L. No se ha analizado la situación clínica, ni medicaciones administradas en el momento de la determinación analítica, factores que podrían influir en el valor obtenido de hormonas tiroideas.⁽¹⁰⁾

Se han excluido todos los pacientes que habían recibido tratamiento con levotiroxina, ya sea de forma transitoria o permanente, dato que se obtuvo mediante la revisión de historia clínica.

Las determinaciones realizadas se han distribuido en 4 períodos: primera quincena (1 a 15 días), segunda quincena (16 a 31 días), segundo y tercer mes de vida, para valorar cómo evoluciona cada parámetro con la edad.

Las determinaciones de T4L y TSH en nuestro hospital se realizan por inmunoquimioluminiscencia en un autoanalizador Architect i2000 (Abbott Diagnostics). Presentan un coeficiente de variación intradía del 2,82% e interdía del 3,84% para la T4L, y un coeficiente de variación intradía del 2,09% e interdía del 2,86% para la TSH.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de las Islas Baleares (referencia IB 3599/18 PI).

Análisis estadístico

Los resultados han sido analizados mediante el programa SPSS versión 23.

Se realizó un análisis de distribución de normalidad de los datos y se aplicaron tests estadísticos paramétricos y no paramétricos. La T4L sigue una distribución normal y la TSH una distribución no normal. Se ha establecido los percentiles de TSH y T4L para cada periodo, con la intención de mostrar los valores de referencia de nuestra población. Se presentan igualmente la media y desviación estándar de nuestros resultados, para facilitar su comparación con los de otras series publicadas.

Las comparaciones de los valores de TSH y T4L intragrupos entre los diferentes períodos de tiempo, se realizaron con el test para muestras relacionadas de Friedman y las comparaciones de los valores de TSH y T4L en cada periodo de tiempo entre los diferentes subgrupos de edad gestacional se realizaron con el test de Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0,05$ se consideró una diferencia estadísticamente significativa.

La correlación entre TSH y T4L se ha realizado por el logaritmo del cociente TSH/T4L, para permitir la

comparación entre medias, dado que la TSH sigue una distribución no normal y la T4L sigue una distribución normal.

Resultados

Se ha incluido un total de 355 niños que, agrupados por edad gestacional, suponen: 41 niños de 24 a 27 semanas, 63 niños de 28 a 30 semanas, 157 niños de 31 a 33 semanas y 94 niños de 34 a 36 semanas de gestación.

Se han excluido 39 niños que habían recibido tratamiento con levotiroxina.

Se presentan los resultados de nuestro análisis como percentiles, media y desviación estándar para T4L (tabla 1) y TSH (tabla 2).

El análisis de la evolución de cada variable, sea T4L o TSH, dentro de cada grupo de edad gestacional, no ha alcanzado significación estadística (tabla 1 y tabla 2).

Se observan cifras bajas de T4L en la primera quincena de vida en el grupo de niños más prematuros y esta hipotiroxinemia va recuperándose progresiva-

Tabla 1. Percentiles, media y desviación estándar de T4L

T4L (ng/dl)		n	Media	DE	Percentiles							p-valor
					5	10	25	50	75	90	95	
24-27	1 ^a quincena	35	0,84	0,16	0,57	0,64	0,75	0,86	0,95	1,05	1,11	NS
	2 ^a quincena	36	0,88	0,11	0,71	0,74	0,77	0,90	0,95	1,05	1,07	
	2º mes	33	0,94	0,13	0,71	0,75	0,87	0,97	1,00	1,13	1,18	
	3º mes	16	1,07	0,16	0,71	0,84	1,00	1,06	1,22	1,28		
28-30	1 ^a quincena	54	1,06	0,15	0,79	0,84	0,96	1,07	1,16	1,23	1,28	NS
	2 ^a quincena	53	1,03	0,16	0,81	0,85	0,92	1,01	1,15	1,25	1,36	
	2º mes	25	1,02	0,14	0,83	0,86	0,92	1,00	1,10	1,31	1,32	
	3º mes	6	1,14	0,15	1,03	1,03	1,03	1,10	1,25			
31-33	1 ^a quincena	131	1,16	0,19	0,89	0,95	1,07	1,16	1,24	1,38	1,45	NS
	2 ^a quincena	87	1,12	0,14	0,91	0,95	1,03	1,11	1,18	1,30	1,38	
	2º mes	23	1,14	0,13	0,93	0,97	1,05	1,12	1,24	1,29	1,44	
	3º mes	7	1,14	0,16	0,93	0,93	0,93	1,20	1,26			
34-36	1 ^a quincena	79	1,28	0,21	1,00	1,04	1,15	1,24	1,38	1,60	1,69	NS
	2 ^a quincena	24	1,18	0,19	0,93	1,01	1,07	1,14	1,32	1,41	1,72	
	2º mes	11	1,10	0,20	0,97	0,97	0,97	1,02	1,10	1,57		
	3º mes	7	1,07	0,15	0,92	0,92	1,00	1,05	1,06			

Percentiles, media y desviación estándar de T4L, según edad gestacional y edad. El análisis de la evolución de T4L, dentro de cada grupo de edad gestacional, no ha alcanzado significación estadística.

Tabla 2. Percentiles, media y desviación estándar de TSH

TSH ($\mu\text{UI}/\text{mL}$)		n	Media	DE	Percentiles							p-valor
					5	10	25	50	75	90	95	
24-27	1 ^a quincena	35	3,46	2,12	0,41	0,83	1,83	2,94	4,20	6,87	7,61	NS
	2 ^a quincena	30	3,45	1,67	0,71	1,19	2,32	3,08	5,05	5,59	6,59	
	2º mes	31	3,64	1,77	0,84	1,69	2,31	3,20	4,86	6,27	7,12	
	3 ^{er} mes	16	3,45	1,12	1,87	2,09	2,43	3,19	4,55	5,20		
28-30	1 ^a quincena	49	3,81	2,02	0,85	1,33	2,70	3,63	4,63	7,04	8,63	NS
	2 ^a quincena	53	3,29	1,82	0,99	1,18	2,18	3,27	4,27	5,01	5,90	
	2º mes	27	2,73	1,80	0,43	0,80	1,30	2,22	3,76	5,01	7,31	
	3 ^{er} mes	6	3,67	1,03	2,54	2,54	2,75	3,43	4,88			
31-33	1 ^a quincena	130	3,18	2,12	1,09	1,61	2,54	4,31	6,29	8,06	0,94	NS
	2 ^a quincena	89	3,08	1,69	0,97	1,17	1,93	2,60	4,25	5,26	6,64	
	2º mes	22	3,75	2,05	1,12	1,24	1,77	3,38	5,03	7,06	7,52	
	3 ^{er} mes	7	4,45	1,70	2,78	2,78	3,02	3,90	5,67			
34-36	1 ^a quincena	75	3,42	1,18	1,39	2,11	2,88	4,19	5,85	6,97	1,18	NS
	2 ^a quincena	24	4,08	2,06	2,30	2,54	3,39	5,08	7,40	8,12	2,06	
	2º mes	11	3,64	1,05	1,73	1,78	3,29	3,81	4,67	4,90		
	3 ^{er} mes	6	2,93	1,08	1,74	1,74	1,74	2,93	4,12			

Percentiles, media y desviación estándar de TSH, según edad gestacional y edad. El análisis de la evolución de TSH, dentro de cada grupo de edad gestacional, no ha alcanzado significación estadística

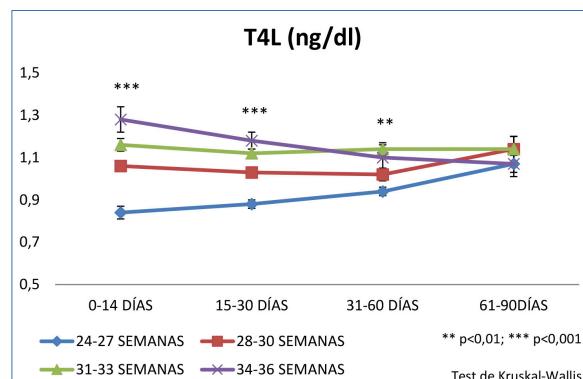


Figura 1. Evolución de T4L con el tiempo, según edad gestacional. Hipotiroxinemia del prematuro, más severa cuanto menor edad gestacional, dejando de observarse diferencias por grupos de edad gestacional a partir del segundo mes de vida, cuando los valores se unifican.

mente con el paso del tiempo. Esta caída de T4L es mayor cuanto menor es la edad gestacional, siendo las medias de T4L para los grupos de 24-27, 28-30, 31-33 y 34-36 semanas de gestación de 0,84, 1,06, 1,16 y 1,28 ng/dl respectivamente. Estas diferencias resultan estadísticamente significativas hasta alcanzar los 2 meses de edad, momento en el que todos los valores se unifican entre 1 - 1,2 ng/dl (figura 1).

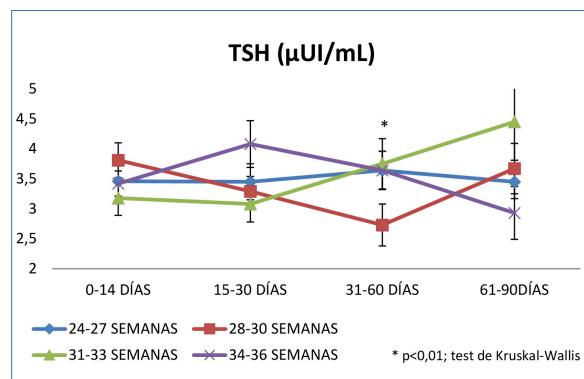


Figura 2. Evolución de TSH con el tiempo, según edad gestacional. Oscilaciones de la TSH con el tiempo según grupos de edad gestacional, no se aprecian patrón ni tendencia temporal.

Los valores de TSH son similares en todos los subgrupos de edad gestacional, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con la edad, excepto a los 2 meses de vida. Probablemente esto sea debido a una disminución del tamaño muestral en este grupo etario, ya que se pierden niños del grupo de prematuros tardíos, que son dados de alta al no existir indicación de seguimiento de los valores hormonales (figura 2).

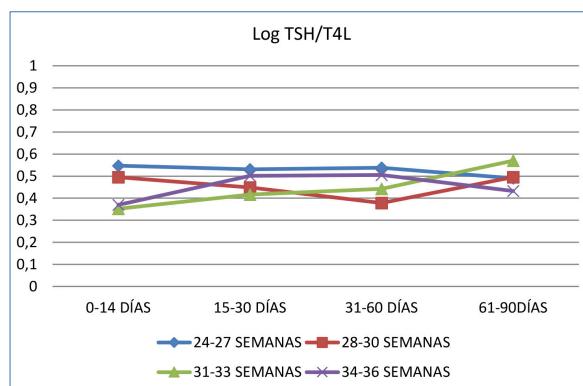


Figura 3. Log TSH/T4L. Correlación entre TSH y T4L, mantenida en todos los grupos gestacionales a todas las edades.

Al calcular el logaritmo del cociente TSH/T4L (figura 3), hemos obtenido valores entre 0,4 y 0,6 en todos los subgrupos de edad gestacional y a todas las edades, por lo que existe una buena correlación entre los valores de T4L y de TSH, modificándose la TSH conforme varía la T4L.

Discusión

Los valores de hormonas tiroideas de los prematuros, comparados con los del niño a término, presentan variaciones más importantes cuanto menor es su edad gestacional.

La hipotroxinemia descrita en la bibliografía ⁽¹⁰⁾, queda bien reflejada en nuestra serie, pudiéndose comprobar que los resultados de T4L obtenidos son más bajos cuanto menor es la edad gestacional y viendo cómo la hipotroxinemia se recupera a los 3 meses de vida.

Para la TSH, la literatura ⁽¹⁰⁾ describe una elevación tardía, de hasta 6 - 15 µU/ml, que acontece secundariamente a la caída de T4L. Sin embargo, en nuestra serie, los valores medios de TSH en la primera quincena de vida, están distribuidos entre los 3 y 4 µUI/ml, sin apreciarse ninguna relación con la edad gestacional.

Hemos comparado nuestros resultados con la mayor serie publicada hasta la fecha, a pesar de utilizarse una técnica de laboratorio diferente a la nuestra. Williams et al ⁽¹¹⁾ recogen 812 neonatos, a término y pretérmino, y presentan las mediciones de TSH (Dynotest inmunoradiometric assay) y T4L (Vitros ECI technology) en cordón umbilical y a los 7, 14 y 28 días de vida. Sus resultados, representados como media +/- desviación estándar, son más elevados tanto para la TSH como la T4L, respecto a nuestra serie. Esto refuerza la importancia de deter-

minar cada centro sus valores de referencia, en función de su población y técnica de análisis.

La correlación entre TSH y T4L, que en nuestra serie se mantiene homogénea en todos los subgrupos y a todas las edades, también ha sido analizada en niños pretérmino por Williams et al ⁽¹¹⁾. Estos autores observaron ratios mayores la primera quincena de vida en los nacidos antes de 30 semanas de gestación, pero estas diferencias no alcanzan significación estadística, por lo que concluyen que las ratios son similares en todos los grupos. Esto indica que la TSH responde paralelamente a las variaciones de T4L también en el prematuro, patrón que otros autores no describen a edades tan tempranas ⁽¹²⁾.

En términos absolutos, con los puntos de corte establecidos para definir hipotroxinemia por las diferentes sociedades y grupos de trabajo, nuestra muestra presenta valores de T4L notablemente bajos. La T4L media durante la 1^a quincena en los prematuros de 24-27 semanas es de 0,84 ng/dl, y si consideramos el percentil 5, alcanza cifras de hasta 0,57 ng/ml, valores notablemente inferiores al punto de corte establecido por la SEEP en 0,8 ng/ml o puntos de corte internacionales establecidos en 0,7 ng/ml. Esto ha hecho que analicemos qué ha ocurrido con los pacientes que han alcanzado niveles tan bajos de T4L, advirtiendo que éstos se recuperaban al repetir el control al cabo de una semana, por lo que no se ha iniciado tratamiento, siguiendo las recomendaciones de la SEEP ⁽⁹⁾. Si algo está más definido en la literatura, es la necesidad de confirmar una cifra y ver la tendencia, no tomando la decisión de tratar con un único valor aislado ⁽¹³⁾, salvo valores muy disminuidos o existencia de clínica.

Sin embargo, si comparamos los resultados de T4L de nuestros prematuros, con los valores que tomamos como referencia en nuestro hospital, establecidos por un estudio realizado con la misma metodología por el "Canadian Laboratory Initiative for Pediatric Reference Intervals (CALIPER)" ⁽¹⁴⁾, no encontramos tanta diferencia. Los rangos de referencia de nuestro hospital para neonatos a término son para la T4L, entre 1,05 y 3,21 ng/dl hasta los 15 días de vida y de 0,68 a 2,53 ng/dl desde los 15 a los 30 días de vida. Este límite inferior de 0,68 ng/ml, que supone el percentil 2,5 de la población estudiada, quedaría por debajo de los cortes establecidos para la hipotroxinemia del prematuro. Esta misma apreciación podemos observarla, comparando con diferentes valores de referencia revisados y publicados en la literatura ⁽¹⁵⁾.

Si ya resulta variable y controvertido el punto de corte para definir la hipotroxinemia, menos aclarado está si existe beneficio en suplementar con levotiroxina a los neonatos que presenten estos valores de T4L. Existen diversos estudios que han evaluado

la eficacia del tratamiento sustitutivo respecto al crecimiento y ganancia ponderal, desarrollo neurológico, patología respiratoria y cardíaca. Ninguno de los ensayos mostró cambios en la mortalidad y morbilidad, sólo una menor incidencia de ductus arterioso persistente en los niños tratados con hormona tiroidea^(8,10). Existe un único estudio publicado, que evalúa el desarrollo neurológico a los 2, 5 y 10 años de vida entre el grupo de tratados con levo-tiroxina o con placebo, observando un mejor resultado académico a los 10 años en el grupo de tratados menores de 28 semanas de gestación, y un paradójico peor resultado en el grupo de tratados mayores de 29 semanas de gestación, concluyéndose que se precisan más estudios para apoyar o no el tratamiento sustitutivo con levotiroxina en el desarrollo neurológico^(16, 17).

Una limitación de nuestro estudio es no haber analizado otros factores, más allá de la edad gestacional y la edad, que se conocen que interfieren en la función tiroidea, como sepsis, medicación, hipoxia...⁽¹⁰⁾. Al ser nuestro objetivo definir qué valores de hipotroxinemia llegan a alcanzar nuestros prematuros y no los factores que puedan modificar ésta, no se ha considerado analizar estas variables.

En paralelo a la patología grave que con frecuencia padecen los niños prematuros⁽¹⁸⁾, otro aspecto que podríamos plantearnos es si la caída de levotiroxina libre en el prematuro pudiera ser debida al síndrome del eutiroideo enfermo⁽¹⁹⁾. Cuando buscamos las recomendaciones respecto a este cuadro, las últimas revisiones concluyen la ausencia de suficiente evidencia para recomendar el tratamiento sustitutivo en este tipo de pacientes, exceptuando a los pacientes con cirugía cardíaca⁽²⁰⁾.

La opción de iniciar tratamiento sustitutivo en la hipotroxinemia del pretérmino, precisa de más estudios prospectivos que a largo plazo permitan dar respuesta a estas preguntas. Antes de esto, se debería definir qué es la normalidad de nuestros niños, para lo que es fundamental un análisis de los valores de cada población. Debe ser nuestra intención en el futuro establecer, basándonos en los datos que vayan apareciendo en la literatura y trabajando de forma conjunta con otros centros, los puntos de corte de normalidad, acompañando los parámetros estadísticos con datos clínicos evolutivos. Será ésta la única manera de empezar a indicar con base sólida qué recién nacidos prematuros se pueden beneficiar de tratamiento con tiroxina.

Conflictos de Intereses

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

Referencias Bibliográficas

- Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim B II, Kim EK, et al. High incidence of thyroid dysfunction in preterm infants. *J Korean Med Sci*. 2009;24(4):627-31.
- Lee JH, Kim SW, Jeon GW, Sin JB. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr*. 2015;58:224-9.
- Ares Segura S. Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro. Necesidades de yodo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014;5(Suppl 2):13-22. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.255>.
- van Wassenaer AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *Semin Neonatol* [Internet]. 2004 Feb;9(1):3-11. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1084275603001143?via=ihub>
- La Gamma EF, Van Wassenaer AG, Golombok SG, De Escobar GM, Kok JH, Quero J, et al. Neonatal thyroxine supplementation for transient hypothyroxinemia of prematurity: Beneficial or detrimental? *Treat Endocrinol*. 2006;5(6):335-46.
- Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The Relation between Neonatal Thyroxine Levels and Neurodevelopmental Outcome at Age 5 and 9 Years in a National Cohort of Very Preterm and/or Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Res* [Internet]. 1996 Jan 1 [cited 2017 Dec 10];39(1):142-5. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1203/00006450-199601000-00021>.
- Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The Relation of Transient Hypothyroxinemia in Preterm Infants to Neurologic Development at Two Years of Age. *N Engl J Med* [Internet]. 1996;334(13):821-7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199603283341303>.
- Williams FLR, Mires GJ, Barnett C, Ogston SA, Van Toor H, Visser TJ, et al. Transient hypothyroxinemia in preterm infants: The role of cord sera thyroid hormone levels adjusted for prenatal and intrapartum factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4599-606.
- SEEP Grupo de trabajo de tiroides. Pautas de monitorización y seguimiento. 2015. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>. Consultado a 12-Feb-2018.

10. LaFranchi SH. Thyroid physiology and screening in preterm infants. UpToDate [Internet]. Available from: https://www-uptodate-com.proxy1.athensams.net/contents/thyroid-physiology-and-screening-in-preterm-infants?source=search_result&search=Thyroid%20physiology%20and%20screening%20in%20preterm%20infants.&selectedTitle=1~150.
11. Williams FLR, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5314-20.
12. Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, Wilcox RB. Maturation of Human Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Function and Control. *Thyroid* [Internet]. 2000 Mar;10(3):229-34. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/thy.2000.10.229>.
13. LaFranchi SH. Screening preterm infants for congenital hypothyroidism: better the second time around. *J Pediatr* [Internet]. 2014;164(6):1259-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657124>.
14. Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, Cohen AH, Chan MK, Armbruster D, et al. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: Establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the CALIPER cohort. *Clin Chem.* 2013;59(9):1393-403.
15. SEEP Grupo de trabajo de tiroides. Valores de referencia de hormonas tiroideas en la edad pediátrica. 2016. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>. Consultado a 12-Feb-2018.
16. van Wassenaer AG, Kok JH. Trials with Thyroid Hormone in Preterm Infants: Clinical and Neurodevelopmental Effects. *Semin Perinatol* [Internet]. 2008 Dec 1;32(6):423-30. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000508001109>.
17. van Wassenaer AG. Ten-Year Follow-up of Children Born at <30 Weeks' Gestational Age Supplemented With Thyroxine in the Neonatal Period in a Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* [Internet]. 2005;116(5):e613-8. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2005-0876>.
18. Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Clemente M, Salcedo S, Almar J. Thyroid function in 76 sick preterm infants 30-36 weeks: results from a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Mar;21(3):237-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18540250>.
19. LaFranchi S. Thyroid Function in the Preterm Infant. *Thyroid* [Internet]. 1999 Jan;9(1):71-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037080>.
20. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: An update. *J Endocrinol.* 2010;205(1):1-13.

Repercusión familiar sobre el deseo conceptional de los padres con hijos afectos de formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21hidroxilasa

Family repercussion on the conceptional desire of patients with children affected by classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21hydroxylase deficiency

María Sanz Fernández¹, Paula Fernández Martínez², Amparo Rodríguez Sánchez¹

¹Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

²Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León. León

Resumen

Introducción: Las formas clásicas (FC) de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21 hidroxilasa (21OHD) afectan no sólo al paciente que las padece sino también a sus familias. Los episodios de descompensación que pueden aparecer en las formas pierde sal (PS) conllevan un riesgo vital para el paciente. En las niñas, se añade el impacto psicosocial de la virilización de los genitales externos. Estos factores condicionan cambios en la estructura y planificación familiar. **Objetivos:** Analizar la actitud conceptional de los padres tras un hijo afecto de una FC por 21OHD. **Resultados:** Se han analizado 51 familias. Se excluyeron 5 familias por caso índice menor de un año, pues no se conoce cuál va a ser la actitud genésica. De las 46 familias estudiadas, 21 de ellas vieron modificada su conducta tras el diagnóstico y decidieron no tener más descendencia (46%), en 8 la actitud genésica no se vio alterada, es decir su actitud no fue condicionada por haber tenido un hijo enfermo

pues en ningún caso deseaban tener más descendencia (17%), 6 familias no tuvieron más descendencia por viudedad o divorcio (13%) y 11 decidieron tener más hijos (24%). Tres familias aceptaron tratamiento y diagnóstico prenatal. **Conclusiones:** La planificación familiar se ve modificada tras el diagnóstico de FC de 21OHD. El impacto del diagnóstico afecta a la organización familiar.

Palabras clave: Hiperplasia suprarrenal congénita, familia, descendencia

Abstract

Introduction: The classical forms (CF) of congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21 hydroxylase deficiency (21OHD) affect not only the patient who suffers but also their families. The episodes of decompensation that can appear in the salt wasting forms (SWF) entail a vital risk for the patient. In girls, the psychosocial impact of virilization of the external genitalia is added. These factors condition changes in the structure and family planning. **Aims:** To analyze the conceptional attitude of parents of children affected by CF due to 21OHD. **Results:** 51 families have been analyzed. 5 were excluded as the index case was less than one year of age, in this case their genetic attitude is unknown. Of the 46 families studied, 21 of them had their behavior modified after

Correspondence:

María Sanz Fernández
Pediatría
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Doctor Esquerdo 46, 28007, Madrid, Tel: 91 529 04 47
E-mail: msanzfernandez@gmail.com

the diagnosis and decided to not have more offspring (46%), in 8 the genetic attitude was not altered, that is to say, their attitude was not conditioned by having had a sick child because in no case did they wish to have more offspring (17%), 6 families had no more offspring due to widowhood or divorce (13%) and 11 decided to have more children (24%). Three families accepted prenatal treatment and diagnosis. Conclusions: Family planning is modified after the diagnosis of 21OHD CF. The impact of the diagnosis affects family organization.

Key Words: *Congenital adrenal hyperplasia, family, offspring*

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva producida por fallo en la esteroidogénesis suprarrenal. El 90-95% de casos se produce por déficit del enzima 21-hidroxilasa (21OHD). Este déficit bloquea la síntesis de cortisol y aldosterona, incrementa los niveles de 17 hidroxiprogesterona (17OHP) y favorece que la síntesis suprarrenal se movilice a la formación de andrógenos. La falta de cortisol estimula la síntesis de ACTH mediante un mecanismo de retroalimentación negativa y secundariamente produce hiperestimulación de la corteza adrenal, aumenta el tamaño de la glándula suprarrenal y provoca el aumento de los esteroideos previos al bloqueo enzimático. Las formas clínicas más graves se manifiestan en el periodo neonatal por el déficit de cortisol y aldosterona con pérdida salina potencialmente mortal. El aumento de andrógenos origina virilización y ambigüedad de los genitales externos en las niñas recién nacidas⁽¹⁾. Existen diferentes formas clínicas según la actividad enzimática residual: la forma clásica (FC), más grave, que se presenta en la época neonatal como pierde sal (PS) y la forma virilizante simple (VS). La forma no clásica se presenta durante la infancia, adolescencia o edad adulta⁽²⁾. En este trabajo sólo se contemplan las formas graves de 21OHD: pierde sal y virilizante simple.

Actualmente el diagnóstico de esta enfermedad está incluido en el Programa de Cribado Neonatal de Endocrinopatías Congénitas y se recomienda por las sociedades internacionales⁽³⁾, aunque en España sólo se realiza en muy pocas comunidades autónomas. Se basa en determinar la 17OHP en muestra de sangre capilar el segundo día de vida. Sus objetivos son: anticiparse a la aparición de una crisis de pérdida salina, evitar la incorrecta asignación de sexo y diagnosticar precozmente las formas VS. El diagnóstico y tratamiento precoz es crucial para prevenir estas crisis que pueden amenazar la vida y tener secuelas irreversibles

como discapacidad intelectual y daños cerebrales secundarios a la hiponatremia.

21OHD es una enfermedad que implica un gran impacto psicológico en las familias: necesidad de tratamiento sustitutivo de por vida, actitud específica ante cada situación de estrés físico, posibles ingresos hospitalarios por descompensaciones, seguimiento por especialistas de forma continua. El nacimiento de una recién nacida con genitales ambiguos supone una situación impactante para la familia. En algunos casos se produce asignación incorrecta del sexo masculino al nacimiento. La necesidad de cirugía correctora de los genitales externos en las niñas añade otro factor estresante a la familia⁽⁴⁾.

En 21OHD existe la posibilidad de tratamiento prenatal con dexametasona a la madre si existe un caso índice previo. El objetivo es evitar la virilización de los genitales externos en el feto femenino afectado; ésto supone un riesgo 1/8 en cada embarazo. Está basado en administrar dexametasona a la madre antes de la 7^a-8^a semanas de gestación. La dexametasona atraviesa la barrera placentaria y así disminuir la hiperproducción de andrógenos de la glándula suprarrenal del feto, con lo que se evita la androgenización del feto femenino. Cuando se establece el diagnóstico del feto, el tratamiento se suspende en caso de que se trate de un varón o de una niña no afecta. La biopsia coriónica aporta el diagnóstico prenatal más precoz que se puede realizar actualmente, habitualmente hacia la 12^a-14^a semanas. El estudio de ADN fetal en sangre materna puede identificar el sexo a partir de la 6^a semana, aunque alcanza sensibilidad al 100% en la décima. No permite seleccionar los embarazos a tratar y no evita el tratamiento de niñas no afectas y portadoras. La secuenciación masiva en ADN fetal circulante posiblemente permitirá el diagnóstico muy precoz (6^a semana) del feto afecto de 21OHD, aunque todavía esta técnica se encuentra fuera de contexto clínico⁽²⁾.

El tratamiento prenatal se inició en los años 90 como método para evitar la virilización de la niña, la necesidad de tratamientos quirúrgicos y el impacto familiar que ocasiona el nacimiento de una niña con genitales masculinizados⁽⁵⁾. Sin embargo, supone exponer innecesariamente a 7 de cada 8 fetos a dexametasona (todos los varones y 3 fetos femeninos no afectos de cada 4). La dexametasona es un fármaco teratógeno en modelos animales, con potenciales efectos secundarios a largo plazo no bien establecidos. Sobre la madre gestante puede producir algunos efectos secundarios como hipertensión arterial, depresión o hiperglucemia⁽⁶⁾.

En las últimas guías de la Sociedad Europea de Endocrinología (ECE) se establece la terapia prenatal

como un tratamiento experimental, que se debería llevar a cabo en centros con equipo experimentado y tras consentimiento informado ⁽³⁾.

El objetivo de este estudio es investigar acerca de cómo ha afectado en las familias el tener un hijo afecto de 21OHD sobre su deseo genésico.

Metodología

Estudio descriptivo realizado a 51 familias con hijos afectos de forma clásica de HSC. Los datos han sido recogidos mediante entrevista clínica en la consulta. Se han incluido todas aquellas familias con un hijo afecto de FC de edad superior a un año. A todas las familias se les informa del riesgo de tener un nuevo hijo enfermo y se les ofrece tratamiento y diagnóstico prenatal para prevenir la virilización de los genitales si el feto es femenino.

Las familias se dividieron en cuatro grupos para su análisis posterior según si su actitud se vio o no modificada tras conocer el diagnóstico:

1. Actitud modificada: Familias que sí se habían planteado nuevos embarazos, pero tras el diagnóstico de un hijo afecto de 21OHD cambian su actitud y deciden no tener más hijos.
2. Actitud no modificada (no nuevos embarazos): Familias que no querían tener más descendencia y esta decisión se había tomado antes del nacimiento del hijo con 21OHD.
3. Actitud no modificada (nuevos embarazos): Familias que decidieron tener más hijos a sabiendas del riesgo de tener descendencia afecta.
4. Viudedad o divorcio.

Dentro de las familias con nuevos embarazos, se estudió qué actitud tomaron ante el posible diagnóstico de 21OHD y el tratamiento prenatal:

- Rechazar el tratamiento y diagnóstico prenatal.
- Rechazar tratamiento prenatal pero aceptar diagnóstico prenatal.
- Aceptar tratamiento y diagnóstico prenatal.
- Recurrir a técnicas de fertilidad (donación de óvulos y/o espermatocitos).

Se ha solicitado y obtenido el consentimiento informado a los padres del niño o niños menores de 12 años y también de los niños de 12 y más años que han participado en la investigación cuyos resultados se presentan.

Resultados

Se analizaron datos de 51 familias. Se decidió excluir del estudio a 5 familias cuyo hijo afecto de 21OHD tenía menos de un año y no se conocía aún cual iba a ser su actitud concepcional. Por tanto se han incluido 46 familias en nuestro trabajo.

En 46% de los casos (n=21) las familias cambiaron su actitud y decidieron no tener más descendencia tras un hijo con 21OHD. En un 24% (n=11) su actitud no se vio modificada por la enfermedad y sí que se plantearon nuevos embarazos. Un 17% de las familias (n=8) no modificaron su actitud por la enfermedad y no tuvieron más hijos pues ese era su deseo antes de tener un hijo afecto de 21OHD. El 13% de las familias (n=6) no tuvieron más hijos por viudedad o divorcio.

Los casos índice en las 21 familias que vieron su actitud modificada fueron 13 niños afectos de PS (62%), 6 niñas con PS (29%) y 2 niños con formas VS (9%).

Los casos índice en las 8 familias que no vieron modificada su actitud genésica fueron 4 hijos afectos de PS (2 varones, 2 mujeres) y 4 de VS (3 varones, 1 mujer).

Los casos índice en las 11 familias que decidieron tener más descendencia fueron 10 hijos con PS [5 varones, 5 mujeres (91%)] y 1 niño con VS (9%).

Si analizamos los casos según sexo y forma clínica del caso índice la actitud de los padres fue (tabla 1):

- Si caso índice era varón con PS (n=20): 13 (65%) modificaron su actitud y 7 (35%) no la modificaron.
- Si caso índice era mujer con PS (n=13): 6 (46%) modificaron su actitud y 7 (54%) no la modificaron.
- Si caso índice era varón con VS (n=6): 2 (33%) modificaron su actitud y 4 (67%) no la modificaron.
- Si caso índice era mujer con VS (n=1): esta familia no modificó su actitud genésica.

Cuando el caso índice era un hijo/a afecto de forma PS, 19 familias (48%) modificaron su actitud genética y no tuvieron más hijos por miedo a tener otro hijo enfermo y 14 familias (42%) no vieron modificado su deseo genésico. Sin embargo, cuando el hijo previo estaba afecto de forma VS, 2 familias (29%) vieron modificada su actitud genética frente a 5 familias (71%) que no modificaron su deseo concepcional.

Tabla 1. Actitud familiar según sexo y forma clínica del caso índice

CASO ÍNDICE	ACTITUD MODIFICADA	ACTITUD NO MODIFICADA (no embarazos)	ACTITUD NO MODIFICADA (nuevos embarazos)
Varón con PS N= 20	13 (65%)	2 (10%)	5 (25%)
Varón con VS N= 6	2 (33%)	3 (50%)	1 (17%)
Mujer con PS N= 13	6 (46%)	2 (15%)	5 (39%)
Mujer con VS N= 1		1 (100%)	

Del total de familias con caso índice mujer (n=14), 8 familias (57%) no alteraron su actitud (5 familias decidieron tener más hijos y 3 no tuvieron más hijos porque independientemente de la enfermedad no querían más descendencia) y 6 sí vieron modificada su actitud genésica (43%).

Por tanto, 19/33 de las familias con hijos afectos de forma PS (58%) y 2/7 con hijos afectos de forma VS (28%) modificaron su deseo genésico frente a 14/33 familias con PS (42%) y 5/7 con VS (72%) que no vieron alterada su planificación familiar.

De las 40 parejas estudiadas, vieron modificada su actitud genésica el 43% de las familias con caso índice mujer (6/14) y el 57% (15/26) con caso índice varón. El porcentaje de familias que modificaron su actitud es mayor cuando el caso índice es un varón que cuando es una mujer, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,370$). Posiblemente la escasa muestra (n=40) no permite alcanzar significación estadística, pero podría orientar hacia una tendencia que muestra que el sexo del caso índice influye en la actitud de las familias.

De las familias que decidieron tener más hijos, 3 rechazaron tratamiento y diagnóstico prenatal (27%), 3 rechazaron el tratamiento (27%) pero solicitaron diagnóstico prenatal (2 abortaron tras diagnóstico de feto afecto), 3 solicitaron tratamiento y diagnóstico prenatal (27%) y 2 recurrieron a técnicas de fertilidad con donación de esperma (19%) (tabla 2). De las 3 familias que rechazaron tratamiento pero si aceptaron diagnóstico prenatal, 2 de ellas decidieron interrupción voluntaria del embarazo tras conocer que el feto estaba afecto de forma PS y la familia restante continuó embarazo tras conocer el estado portador de los fetos (embarazo gemelar). De las 3 familias que decidieron tratamiento prenatal con dexametasona en dos de ellas se continuó tratamiento hasta final de gestación por tratarse de fetos femeninos afectos de forma PS y en la familia

restante se suspendió tras conocer el resultado del cariotipo fetal masculino. Las recién nacidas tenían genitales externos femeninos al nacimiento y hasta el momento no se han encontrado efectos adversos atribuibles al tratamiento prenatal. Una de las niñas tratadas con dexametasona prenatal durante la gestación, actualmente está cursando estudios universitarios con éxito, el varón y la otra niña que recibieron tratamiento, actualmente están escolarizados y presentan buen rendimiento escolar. Las madres presentaron efectos adversos menores como acné y estrías y la insuficiencia suprarrenal se resolvió en los primeros 3 meses tras el parto.

Discusión

21OHD es una enfermedad hereditaria, que, en su forma clásica, es una entidad severa y potencialmente mortal desde el nacimiento. De ahí la importancia de incluirla dentro de las pruebas metabólicas que se realizan en el recién nacido. Un diagnóstico precoz y un tratamiento temprano adecuado previene la morbilidad asociada⁽⁷⁾.

La enfermedad supone un impacto desde el momento del diagnóstico por tratarse de una enfermedad grave. En la mayoría de casos requiere ingreso en neonatología para el tratamiento de la deficiencia gluco y mineralocorticoidea inicial. Las familias tienen que ir asimilando que la 21OHD es una enfermedad crónica con necesidad de tratamiento sustitutivo de por vida. Además, durante los primeros años de vida es frecuente que tengan que ingresar por descompensaciones o crisis suprarrenales ante enfermedades intercurrentes, sobre todo las formas con pérdida salina. Es esencial que la familia comprenda la enfermedad y qué hacer ante situaciones de estrés⁽⁸⁾. En nuestro estudio se observa que las familias que más vieron modificada su actitud frente al deseo de tener más hijos fueron en su mayoría las afectas de forma PS (19/33 familias con PS, 58%).

Tabla 2. Actitud de las familias con nuevos embarazos tras hijo afecto FC 21OHD

ACTITUD	SEXO (Caso índice)	FORMA CLÍNICA (caso índice)	GENOTIPO (caso índice)	SEXO (recién nacido)	FORMA CLÍNICA (recién nacido)
Rechaza tratamiento y diagnóstico prenatal	Mujer	PS	Ile172Asn/655G-Del8pb	Gemelas mujeres	Portadoras
	Mujer	PS	655G/Conversión del gen	Varón	Afecto
	Varón	PS	655G/Gln318Stop	Varón	Sano
Rechaza tratamiento, acepta diagnóstico prenatal	Varón	PS	655G/Arg356Trp	Gemelas mujeres	Portadoras
	Mujer	PS	Del8pb/655G	Aborto electivo	Afecto
	Varón	PS	Gln318Stop/655G	Aborto electivo	Afecto
Acepta tratamiento y diagnóstico prenatal	Varón	PS	Conversión del gen/655G	Mujer	PS con genitales femeninos normales
	Varón	VS	Ile172Asn/655G-Deleción8pb	Varón	VS (tto suspendido tras cariotipo masculino)
	Varón	PS	Conversión del gen/655G-Del8pb	Mujer	PS con genitales femeninos normales
Técnicas de fertilidad	Varón	PS	Gln318Stop/val-281Leu+655G	Varón	Sano
	Mujer	PS	Del8pb/655G	Varón	Sano

PS: Pérdida salina. VS: virilizante simple

En el caso de las familias con hijas afectas de 21OHD se añade además el impacto que supone el nacimiento de un hijo con genitales ambiguos. Un estudio de L. Fleming et al⁽⁹⁾ evaluó si el género del familiar con 21OHD inflúia en las familias: concluyó que tener una hija con 21OHD incluye desafíos adicionales en comparación con las familias que tienen un hijo varón afecto. Se incluyen como retos añadidos el miedo a la estigmatización, el desafío de las decisiones quirúrgicas y las preocupaciones con respecto a la divulgación de la afección. En nuestro estudio de las 21 familias que vieron modificada su actitud y rechazaron tener más descendencia, en 6 (28%) el caso índice era una niña con PS.

En nuestra muestra 3/11 (27%) familias que se plantearon nuevos embarazos aceptaron el tratamiento prenatal con dexametasona. El tratamiento prenatal plantea un conflicto ético al tratar a 7 fetos sanos para evitar la virilización en el caso de 1 afecto⁽⁶⁾. Este tratamiento evita la virilización de los genitales externos en el feto femenino⁽⁵⁾. En nuestro estudio, de los 3 casos con tratamiento prenatal, 2 eran pacientes femeninas y en ambas resultó eficaz ya que presentaron al nacimiento genitales femeninos normales. El desarrollo neurocognitivo en los 3 casos

ha sido normal hasta el momento, sin evidenciarse síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

La utilización de dexametasona en el embarazo puede presentar efectos adversos. En la madre se han observado efectos menores como aumento de peso, estrías o edemas; pero las series no describen una clara relación con complicaciones graves como HTA, preclampsia o DM gestacional^(10,11). Respecto a los fetos, modelos animales y humanos han relacionado la dexametasona con aumento del riesgo de labio leporino^(12,13). También parece influir negativamente en el desarrollo cerebral⁽¹⁴⁾. Un metanálisis de 2010 concluye que no existen estudios a largo plazo sobre las posibles consecuencias del tratamiento prenatal con dexametasona⁽⁵⁾. En nuestra experiencia, no hemos encontrado efectos adversos en las recién nacidas y los encontrados en las madres han sido menores y reversibles.

En general, el cuidado de niños con enfermedades crónicas requiere gran atención y tiempo, que puede resultar estresante en las familias. Es común encontrar niveles elevados de estrés en los cuidadores de niños enfermos, que puede derivar en depresión, cansancio, debilidad física y aislamiento

social. Los estudios sobre calidad de vida de los padres de niños con necesidad de cuidados continuos reflejan una peor calidad de vida en los cuestionarios realizados⁽¹⁵⁾.

Existen pocos trabajos acerca del impacto familiar de la 21OHD. Algunas publicaciones han investigado sobre cómo afecta la 21OHD en la calidad de vida de los niños y los padres. El estudio de M. Yau et al⁽¹⁶⁾ interroga a los padres acerca de cómo ven a sus hijos en comparación a niños sanos y concluye que los padres ven a sus hijos con más problemas emocionales y les preocupa su rendimiento escolar que puede verse comprometido por las ausencias debido a frecuentes visitas médicas y hospitalizaciones. Otro estudio, sin embargo, afirma que no existe diferencias en la calidad de vida de las familias con 21OHD⁽¹⁷⁾. Algunos autores han analizado las consecuencias psíquicas de tener un hijo con HSC encontrando un aumento de los trastornos depresivos: 65% de las madres y 45% de los padres interrogados presentan un riesgo aumentado de depresión⁽⁴⁾.

Existen pocos datos acerca del deseo genésico en familias con hijos con 21OHD. Este es el primer estudio en España que plantea este problema. En nuestros pacientes, prevalece el cambio de actitud, y las familias ven modificado su deseo genésico ante la posibilidad de tener otro hijo afecto.

Conclusión

Tener un hijo afecto supone un impacto tanto en la relación matrimonial como en la organización familiar. La planificación familiar se ve modificada tras el diagnóstico de FC de 21OHD.

En este trabajo la mayoría de las familias afectas de 21OHD modifican su deseo conceptional. Sorprendentemente esta modificación es más frecuente cuando el caso índice es un varón con pérdida salina, lo que sugiere que la característica de “enfermedad grave y crónica” es lo que más influye en la familia, por encima del nacimiento de una niña con genitales ambiguos.

Es importante realizar un abordaje multidisciplinar centrado en las familias y sus necesidades que brinde apoyos y fomente la aceptación de la enfermedad.

Conflictos de intereses

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

Referencias Bibliográficas

1. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):R167-81.
2. Rodríguez A, Ezquieta B, Labarta JI, Clemente M, Espino R, Rodriguez A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con formas clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. *An Pediatr*. 2017;87(2):116.e1-116.e10.
3. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4133-60.
4. De Silva KSH, De Zoysa P, Dilanka WMS, Dissanayake BS. Psychological impact on parents of children with congenital adrenal hyperplasia: A study from Sri Lanka. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(5-6):475-8.
5. Fernandez-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: A systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(4):436-44.
6. Heland S, Hewitt JK, McGillivray G, Walker SP. Preventing female virilisation in congenital adrenal hyperplasia: The controversial role of antenatal dexamethasone. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2016;56(3):225-32.
7. Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal hyperplasia? *Horm Res*. 2007;67(6):284-91.
8. Fleming L, Knafl K, Knafl G, Van Riper M. Parental management of adrenal crisis in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Spec Pediatr Nurs*. 2017;22(4):1-10.
9. Fleming L, Knafl K, Van Riper M. How the Child's Gender Matters for Families Having a Child With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Fam Nurs* [Internet]. 2017. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1074840717735499>.

10. Lajic S, Nordenström A, Ritzén EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(7):U63-9.
11. New MI, Carlson ANN, Obeid J, Marshall IAN, Cabrera MS, Goseco A, et al. Prenatal Diagnosis for Congenital Adrenal Hyperplasia in 532 Pregnancies. *2001;86(12):5651-7.*
12. Fraser FC, Fainstat TD. Production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone. *Pediatrics* [Internet]. 1951;8(4):527-533.
13. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: A case-control study. *Teratology.* 1998;58(1):2-5.
14. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and the developing brain: Mechanisms of action. *Semin Neonatol.* 2001;6(4):309-17.
15. Caicedo C. Families With Special Needs Children. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* [Internet]. 2014;20(6):398-407.
16. Yau M, Vogiatzi M, Lewkowitz-Shpunoff A, Ni-mkarn S, Lin-Su K. Health-related quality of life in children with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(3):165-71.
17. Sanches SA, Wiegers TA, Otten BJ, Claahsen-van der Grinten HL. Physical, social and societal functioning of children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) and their parents, in a Dutch population. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012(1):2.

Hiperglucemia: no todo es diabetes tipo 1. Nuestra experiencia durante 23 años

Hyperglycemia: not just type 1 diabetes. Our experience in the last 23 years

Carmen Yeste Oliva, Cristina Pardo Domínguez, María Pilar Ranchal Pérez,
Leopoldo Tapia Ceballos

Pediatria. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

Resumen

Antecedentes. La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y bajo su denominación se incluyen numerosas entidades clínicas que se caracterizan por presentar hiperglucemia de forma crónica. Aunque la DM tipo 1 es la forma más habitual en edad pediátrica no podemos olvidar otras formas como la DM tipo 2 (cada vez más común debido a la epidemia de obesidad que padecemos) y las diabetes monogénicas que, a diferencia de las anteriores (ambas de carácter poligénico), son debidas a mutaciones en un solo gen. **Objetivos.** El objetivo de esta revisión es conocer los diagnósticos definitivos de todos los niños que en los últimos 23 años han sido diagnosticados de DM en nuestro hospital. **Pacientes y métodos.** Se han revisado de forma retrospectiva las historias clínicas de 161 pacientes diagnosticados de diabetes en nuestro hospital desde enero de 1994 hasta enero de 2017. La recogida de datos se realizó durante el ingreso o durante la visita en la Consulta de Endocrinología Pediátrica. Se

han analizado los datos concernientes a edad, sexo, forma de debut, terapia empleada y pruebas diagnósticas. **Resultados.** De los 161 pacientes estudiados, 145 (90%) han sido diagnosticados de DM tipo 1 y 16 (10%) de otras formas de diabetes. De éstos, doce presentaban diabetes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) -11 MODY tipo 2 y -1 MODY tipo 3, dos una diabetes neonatal, un paciente resultó afecto de diabetes tipo 2 y otro paciente de diabetes LADY (Latent Autoinmune Diabetes of the Young). **Conclusiones.** Es importante conocer el espectro clínico de la hiperglucemia en la población pediátrica. Aunque la causa más frecuente es la DM tipo 1, existen otras entidades fisiopatológicas con una expresividad clínica variable que debemos conocer de cara a poder realizar un diagnóstico certero y un tratamiento adecuado.

Palabras clave: Hiperglucemia, diabetes, enfermedades monogénicas, poligenica, MODY, genético

Abstract

Background. Diabetes mellitus (DM) is one of the most common chronic diseases in childhood. It includes numerous clinical entities that are characterized by chronic hyperglycemia. Although type 1 DM is the most common form in pediatric population, we can not forget another forms such as type 2 DM and monogenic diabetes, which is caused by mutations in a single gene. **Objective.** The objective of this review is to know the definitive diagnoses of all the

Correspondencia:
Carmen Yeste Oliva
Pediatria
Hospital Costa del Sol
Plaza Manos Unidas 2, portal 4 piso 4D
29010, Marbella, Málaga, Tel: 606031754
E-mail: carmenyeste@hotmail.com
E-mail: carmenyeste@gmail.com

children who have been diagnosed of DM in our hospital in the last 23 years. **Material and method.** We have retrospectively reviewed the medical records of 161 patients diagnosed with diabetes in our hospital from January 1994 to January 2017. Data collection was performed during admission or during the visit with the Pediatric Endocrinologist. Data regarding age, sex, form of debut, therapy used and diagnostic tests have been analyzed. Results. Of the 161 patients studied, 145 (90%) have been diagnosed with type 1 DM and 16 (10%) with other forms of diabetes. Of these, twelve had MODY diabetes (11 MODY type 2 and 1 MODY type 3), two had neonatal diabetes, one patient was affected by type 2 diabetes, and another had a LADY diabetes (Latent Autoimmune Diabetes of the Young). **Conclusions.** It is important to know the clinical spectrum of hyperglycemia in the pediatric population. Although the most frequent cause is type 1 DM, there are other pathophysiological entities with a variable clinical expression that we must know in order to be able to make an accurate diagnosis and an adequate treatment.

Key Words: *Hyperglycemia, diabetes, monogenic diseases, polygenic, MODY, genetics*

Introducción

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. Bajo su denominación se incluyen entidades clínicas distintas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia de forma crónica. Aunque la causa más frecuente de hiperglucemia en la edad pediátrica suele ser el inicio de una diabetes tipo 1 (DM1), no podemos olvidar otras formas como la tipo 2 (DM2) o las diabetes monogénicas que, a diferencia de las dos anteriores, son debidas a mutaciones en un solo gen.

En ocasiones no es fácil diferenciar las distintas formas de diabetes, en especial ante una hiperglucemia asintomática, situación que nos obliga a plantearnos un diagnóstico diferencial más amplio. En este caso aumenta la incidencia de otros tipos de diabetes, fundamentalmente la diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) y la DM2, ésta última presente casi exclusivamente en sujetos obesos. Es por lo tanto necesario conocer las diferentes entidades clínicas englobadas en este término, ya que un diagnóstico correcto conlleva importantes implicaciones clínicas, tanto desde el punto de vista terapéutico como pronóstico.

Existen una serie de datos que nos deben hacer sospechar una forma de diabetes diferente a la DM1 como son la ausencia de autoanticuerpos, un buen control metabólico [con cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1C) por debajo de 6,5%], nece-

sidades bajas de insulina más de 3-5 años después del diagnóstico, ausencia de cetonuria en procesos intercurrentes, antecedentes familiares de DM2 en sujetos no obesos o inicio de la diabetes en los primeros 6 meses de vida⁽¹⁾. Otras formas monogénicas de la enfermedad serían la diabetes neonatal (DN), la diabetes mitocondrial, las asociadas a defectos del receptor de la insulina y las lipodistrofias familiares. Todas ellas tienen en común ser debidas a mutaciones en un solo gen y se asocian a una disfunción importante de la célula beta o a una resistencia grave a la insulina⁽²⁾.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se han revisado las historias clínicas de 161 pacientes diagnosticados de diabetes en nuestro hospital desde enero de 1994 hasta enero de 2017. La recogida de datos se realizó durante el ingreso en la planta de Pediatría en caso de requerirse o bien durante la visita en la Consulta de Endocrinología Pediátrica. Se han analizado los datos concernientes a edad, sexo, forma de debut, terapia empleada y pruebas diagnósticas. Se incluyó a todos los pacientes en edad pediátrica (esto es, entre el nacimiento y los 14 años de edad) diagnosticados de diabetes, sin aplicarse ningún criterio de exclusión siempre y cuando el diagnóstico de diabetes quedaría confirmado.

Para ello, se utilizaron los criterios expuestos a continuación en cada tipo de diabetes:

En el caso de DM1 y DM2, se aplicaron los criterios publicados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), que actualmente son⁽³⁾:

- Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o
- Glucemia a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) ≥ 200 mg/dl o
- HbA1C $\geq 6,5\%^*$ o
- Glucemia ≥ 200 mg/dl en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria, polidipsia y polifagia: PPP).

* En ausencia de una hiperglucemia inequívoca los resultados deben ser confirmados.

La diferencia entre DM1 y DM2 radica en que en esta última los pacientes no requieren insulina al diagnóstico, la autoinmunidad es negativa y se asocia a obesidad.

Como formas de debut de la DM1 se consideraron dos:

- Cetoacidosis diabética (CAD) cuando la glucemia fue >200 mg/dl, el pH sanguíneo $<7,30$ o el bicarbonato <15 mEq/L con cetonemia o cetonuria franca.
- Hiperglucemia con síntomas clásicos (PPP).

La diabetes neonatal se diagnosticó en aquellos pacientes con hiperglucemia en los primeros 6 meses de vida que precisaron tratamiento con insulina para su control durante dos semanas.

Se sospechó diabetes MODY en aquellos pacientes sin datos típicos de DM1 y DM2 (autoinmunidad pancreática negativa, historia familiar positiva en 2 o más generaciones, ausencia de obesidad y cifras de glucemia en ayunas moderadas y estables, entre 100-150 mg/dl). Para su diagnóstico definitivo se requirió confirmación genética.

Se considera la diabetes LADY (Latent Autoinmune Diabetes of the Young), como la expresión en la edad pediátrica de la diabetes LADA (Latent Autoinmune Diabetes of Adult), una forma de diabetes de lenta progresión en la que inicialmente no se requiere tratamiento con insulina y en la que se evidencia la existencia de autoanticuerpos, fundamentalmente los antigulutamato-deshidrogenasa (GAD). Aunque suelen responder inicialmente bien al tratamiento con dieta y antidiabéticos orales, los pacientes desarrollan insulinodependencia en una fase más precoz en comparación los diabéticos tipo 2⁽⁴⁾.

Dada la naturaleza y diseño del estudio (observacional, retrospectivo abarcando un largo período de tiempo y con nulo riesgo para los pacientes) el Comité Ético de nuestro hospital concedió a los autores la exención de obtener consentimiento informado, comprometiéndose éstos a garantizar la confidencialidad de los datos.

Resultados

161 pacientes han sido diagnosticados de diabetes, 85 varones (52,79%) y 76 mujeres (47,21%). El 90% (145) fueron diagnosticados de DM1 y el 10% (16) de otras formas de diabetes. De estos, doce presentaron diabetes MODY (11 MODY tipo 2 y 1 MODY tipo 3), dos casos DN, un paciente DM2 y otro diabetes LADY (Latent Autoinmune Diabetes of the Young).

De los 145 pacientes con DM1, el 53,78 % (78) fueron varones y el 46,22% (67) mujeres. El 18,6 % tenían edades comprendidas entre 0-4 años, el 42,1% entre 5-9 años y el 39,3% entre 10-14 años. El 33,10% de los debuts fue en forma de CAD, siendo este porcentaje del 51,8% en los pacientes entre

0-4 años, del 26,2% en los de 5-9 años y del 31,5% en los de 10-14 años.

Nuestra paciente con diabetes LADY de origen marrón, tenía 13 años al diagnóstico. Fue remitida desde Atención Primaria a nuestra consulta por cifras de glucemia en ayunas entre 114-129 mg/dl, asintomática por lo demás. En los antecedentes personales constaba: epilepsia sintomática desde los 5 años, en tratamiento con ácido valproico, agenesia del cuerpo calloso y holoprosencefalia y retraso madurativo. En la exploración destacaba un IMC de 23,24 (percentil 74), con una telarquia y pubarquia 2-3. Los exámenes complementarios mostraron una HbA1c de 6,7%. En la SOG se obtuvo una glucemia en ayunas de 102 mg/dl y a las 2 horas de 214 mg/dl. Presentaba asimismo una insulina basal de 11,7 mU/l, un péptido C de 2,06ng/ml y lactato de 1,3 mMol/l. La autoinmunidad pancreática fue positiva para anticuerpos anti-GAD y negativa para anticuerpos antiinsulina y anti-IA2. Ante la asociación de enfermedad neurológica e hiperglucemia se decidió evitar el tratamiento con metformina al no poder descartarse una enfermedad mitocondrial no diagnosticada (aunque no existía hiperlactacidemia). El bajo nivel socioeconómico (la paciente estaba la mayor parte del tiempo bajo los cuidados de un familiar de edad avanzada) junto al retraso madurativo que presentaba, nos hizo optar por la opción terapéutica con menor riesgo de hipoglucemias, decidiéndonos por la sitagliptina a pesar de que se tratara de un uso fuera de ficha técnica (se requirió consentimiento informado). A los 12 meses de tratamiento la HbA1C descendió hasta el 5,9%.⁽⁵⁾

En el caso de nuestros pacientes afectos de diabetes neonatal (DN), el primero corresponde a un Leoprechaunismo o síndrome de Donohue, una rarísima entidad debida a una resistencia a la acción de la insulina. El fenotipo del recién nacido y la grave hiperglucemia con hiperinsulinismo (3186 mU/ml) orientaron el diagnóstico, confirmado posteriormente al identificarse dos mutaciones en heterocigosis en el gen del receptor de la insulina: una en el exón 2 heredada del padre y otra en el exón 13 heredada de la madre. La mutación GCG119ACG del exón 2 produce una mutación missense (sentido erróneo) de Ala a Thr. La mutación CGA863TGA del exón 13 origina una mutación nonsense (sin sentido) de Arg a Stop⁽⁶⁾. El paciente falleció a los 2 años de edad. En la actualidad, el empleo de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1) parece ser eficaz a corto plazo.

El segundo paciente fue un RN de sexo femenino diagnosticado de diabetes neonatal transitoria por duplicación no balanceada de la región 6q24 de origen paterno. Fue ingresado a los 11 días de vida por no recuperación de la perdida ponderal fisiológica. En la exploración destacaba un peso de 2235

gramos con escaso panículo adiposo, siendo el resto de exploración normal. Entre los antecedentes personales constaban: embarazo controlado con diagnóstico de retraso intrauterino del crecimiento (RCIU), parto inducido en semana 40 con un peso de 2420 gramos y una longitud de 50 cm, Apgar de 8/9 y lactancia mixta. Los exámenes complementarios mostraron una glucemia de 593 mg/dl, una HbA1c de 5,8 %, una insulina de 2 mU/L, un péptido C de 1,34 ng/ml, una gasometría normal y una autoinmunidad pancreática negativa. Requirió tratamiento con insulina que fue posible retirar a las tres semanas de vida, encontrándose actualmente, a los 6 años de edad, sin tratamiento. Mantenemos revisiones periódicas, ya que existe un 50% de probabilidad de recidiva en la primera o segunda década de la vida.

Nuestra paciente con DM2 era de origen filipino y tenía 12 años al diagnóstico. Inicialmente fue catalogada de DM1. En la exploración destacaba un IMC de 27 y acantosis nigricans en cuello y axilas. En los exámenes complementarios destacaba una glucemia en ayunas de 180 mg/dl, una HbA1C de 9,1%, unos triglicéridos de 183 mg/dl, un colesterol

total de 188 mg/dl, una autoinmunidad pancreática negativa, una insulina de 34,7 mU/L y un índice HOMA-R de 15,26. Con el diagnóstico de DM2 se inició tratamiento con dieta y metformina. Tras un año con mal cumplimiento, presenta una HbA1C del 7,6 % y un IMC de 27 (percentil >95 OMS).

Aunque debido a la epidemia actual de obesidad que padecemos, sería esperable encontrar un aumento de la incidencia de DM2 también en población pediátrica, en nuestra casuística la diabetes tipo MODY ha sido, tras la DM1, la forma más frecuentemente encontrada. Las características de los 12 pacientes con diabetes MODY pueden apreciarse en la tabla 1. Se trata de 11 casos de diabetes tipo MODY 2 y un caso de MODY 3, cifra cercana a la encontrada por el Grupo Español de Diabetes MODY en un grupo de 97 pacientes, en el que el 80% fueron también tipo 2^(7,8). De estos 11 pacientes con MODY 2, nueve presentaban la misma mutación en el exón 2 del gen GCK (c.127C>A, p.Arg43Ser). Todos eran mayores de 7 años de edad (la media de edad al diagnóstico fue de 10,2 años) y fueron diagnosticados por la existencia de una hiperglucemia asintomática. Las cifras de HbA1c os-

Tabla 1. Pacientes con diabetes MODY

	Debut	SOG mg/dl (basal-120 min)	HbA1C	Autoinmunidad	Tipo	Gen afectado mutación
1	8 años	106-157	6,2%	Negativa	MODY 2	GCK p.Arg43 Ser
2	10 años	125	6,2%	Negativa	MODY 2	GCK p.Arg43 Ser
3	9 años	135-162	6,6%	Negativa	MODY 2	GCK p.Arg43 Ser
4	10 años	116		Negativa	MODY 2	GCK p.Arg43 Ser
5	7 años	116-132	6,1%	Negativa	MODY 2	GCK p.Arg43 Ser
6	9 años	120-125	6,9%	Negativa	MODY 2	GCK p.Arg43 Ser
7	13 años	107	5,6%	Negativa	MODY 3	HNF1a p.Ala239Val
8	13 años	117		Negativa	MODY 2	GCK p.Arg43 Ser
9	13 años	114-158	6,1%	Negativa	MODY 2	GCK p.Ala449Thr
10	12 años	126-180		Negativa	MODY 2	GCK p.Glu265Lys
11	8 años	126-154	6%	Negativa	MODY 2	GCK p.Arg43 Ser
12	11 años	112-149	6,5%	Negativa	MODY 2	GCK p.Arg43 Ser

SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

cilaron entre 5,6% y 6,9% y la autoinmunidad fue negativa en todos los casos, como corresponde a este tipo de diabetes. El estudio genético se realizó en todos los casos, y las mutaciones halladas se detallan en la tabla 1.

Discusión

En relación a la DM1 destacar que, a pesar de que en los últimos años se han llevado a cabo campañas orientadas a un diagnóstico más precoz de la enfermedad, todavía el 33% de los pacientes debuten en forma de CAD. Esta cifra es similar al 30,29 % encontrado en el primer estudio de tipo prospectivo basado en registros hospitalarios y realizado con datos de toda la comunidad autónoma de Andalucía, para el periodo 2000-2009, en el que ha participado nuestro hospital⁽⁹⁾. Analizando los estudios epidemiológicos de las distintas comunidades autónomas de nuestro país en las últimas tres décadas puede observarse que esta incidencia de CAD se ha mantenido estable, habitualmente en el rango del 25-40%, describiéndose en algunos trabajos un mayor porcentaje de CAD en el grupo de edad de 0 a 4 años⁽¹⁰⁾. Un estudio multicéntrico presentado en el 2010 por el Grupo de Trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, que incluía 1169 pacientes diagnosticados de DM1 en el periodo 2004-2008 en 11 unidades de diabetes pediátrica de todo el país, encontró un porcentaje del 39,5% de CAD al diagnóstico, elevándose al 51,7% en el grupo de 0-4 años, dato similar al 51,8% de nuestros pacientes de ese grupo de edad⁽¹¹⁾.

Son muy pocos los casos publicados de diabetes LADY y, aunque su concepto es controvertido, es considerada por algunos autores como la expresión en la edad pediátrica de la diabetes LADA, una forma autoinmune de lenta progresión que en el adulto supone el 10-15% de los casos de diabetes. Comparte características de la DM2 (no requerir inicialmente tratamiento con insulina) y de la DM1 (existencia de autoanticuerpos, fundamentalmente los anti-GAD). Otra de sus características fundamentales es la de desarrollar insulinodependencia de una forma mucho más rápida que la observada en sujetos con DM2⁽⁴⁾. Ante la decisión, como hemos comentado previamente, de no iniciar tratamiento con metformina, optamos por iniciarlo con sitagliptina dados sus escasos efectos secundarios sobre todo el menor riesgo de hipoglucemias. Es un inhibidor muy selectivo y potente de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) que es la enzima que inactiva las hormonas incretinas. Estas hormonas, incluidos el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día. Sus niveles aumentan en respuesta a las comidas y for-

man parte de un sistema endógeno que participa en la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células beta pancreáticas⁽¹²⁾.

La diabetes neonatal (DN) es una entidad poco frecuente con una incidencia de 1/400.000 recién nacidos vivos, aunque datos recientes sugieren una incidencia real de 1/100.000. Se define como la aparición de hiperglucemia antes del sexto mes de vida que precisa tratamiento insulínico al menos durante dos semanas. Existen dos formas: una transitoria con resolución habitualmente en las primeras 12 semanas de vida y una forma permanente que requiere tratamiento prolongado. En los últimos años se ha avanzado enormemente en el estudio de las bases moleculares subyacentes a esta patología, y se han logrado identificar trastornos a diferentes niveles: alteraciones en el desarrollo del páncreas endocrino, disminución en la función de las células beta o aumento de la destrucción de éstas, así como defectos del receptor de la insulina que condicionan insulinoresistencia (tabla 2). El interés de esta rara enfermedad radica en que es un claro ejemplo de medicina personalizada en la que los progresos de la genética molecular nos han permitido conocer su fisiopatología, ofrecer diagnóstico prenatal y consejo genético, prever su evolución y, finalmente, seleccionar un tratamiento acorde al defecto molecular^(13,14,15,16,17). En este sentido es importante saber que la primera causa de DN permanente y la segunda de DN transitoria corresponden a mutaciones en los genes *KCNJ11* y *ABCC8* que alteran la funcionalidad de las subunidades Kir6.2 y SUR1 (ambas conforman los canales de K sensibles a ATP). Casi el 90 % de los casos en ambos tipos son sensibles a sulfonilureas^(18,19,20). Otros muchos genes han sido identificados como responsables de diabetes neonatal, fundamentalmente en su forma permanente^(21,22,23,24,25).

Las alteraciones del cromosoma 6 son la primera causa de la forma transitoria de DN. Además de la duplicación no balanceada, otros dos mecanismos descritos en la patogenia son la isodisomía uniparental paterna (en la que el paciente hereda dos copias del mismo cromosoma de su padre y ninguno de la madre) y la pérdida de metilación en el cromosoma materno (que conlleva que también se exprese el gen procedente de la madre). En individuos no enfermos sólo se expresa el gen de origen paterno, mientras que las tres alteraciones referidas producirían una sobreexpresión de dicho gen que daría lugar a la enfermedad. Se ha propuesto el gen *ZAC/PLAGL1* como posible candidato⁽²⁶⁾. La duplicación paterna encontrada en nuestro paciente implica que un varón afectado tiene una probabilidad del 50% de transmitir la mutación y la enfermedad a sus hijos.

Tabla 2. Tipos de diabetes neonatal

TIPO DE DIABETES	GEN (CROMOSOMA)	HERENCIA	FISIOPATOLOGÍA	CLÍNICA
Diabetes neonatal permanente (DNP)	<i>GLIS3</i> (9p24.3-P23)	AR	Disminución función células β	Hipotiroidismo y glaucoma congénitos, fibrosis hepática, poliquistosis renal
	<i>SLC19A</i> (1q23.3)			Anemia megaloblástica, sordera neurosensorial, defectos cardíacos y visuales
	<i>SLC2A2</i> (3q26.1-q26.3)			Síndrome Fanconi, disfunción renal, hipergalactosemia
	<i>GCK</i> (7p15-p13)			CIR
	<i>IPI/PDX1</i> (13q12.1)		Disminución nº de células β	Agenesia pancreática, hipoplasia cerebelo, defectos septales cardíacos, agenesia vesícula
	<i>NEUROD1</i> (3q31.1)			Hipoplasia cerebelo, CIR, sordera neurosensorial, alteraciones visuales
	<i>RFX6</i> (6q22.1)			Hipoplasia vesícula, diarrea intratable, atresia intestinal
	<i>PTF1A</i> (10p12.3)			Hipoplasia cerebelo
	<i>NEUROG3</i> (10q22.1)	AD	Apoptosis células β	Diarrea congénita malabsortiva
	<i>GATA6</i> (18q11.2)			Insuficiencia pancreática exocrina, malformaciones cardíacas, agenesia vesícula, hipotiroidismo, déficit cognitivo
	<i>INS</i> (11p15)	AD		CIR
	<i>FOXP3</i> (Xp11.23-p13.3)	Ligada X		Poliendocrinopatía, alteraciones inmunológicas, enteropatía (Síndrome IPEX)
	<i>EIF2AK3</i> (2p12)	AR		Síndrome Wolcott-Rallison, displasia ósea, hepatitis recurrente
	<i>INSR</i> (19p13.2)	AR	Resistencia a la insulina	Leprechaunismo, Síndrome Rabson-Mendenhall
Diabetes neonatal transitoria (DNT)	<i>ZAC/PLAGL1</i> (6q24)	AD/espárdico	Disminución función células β	Hernia umbilical, macroglosia, anomalías cardíacas
DNT/DNP	<i>KCNJ11</i> (11p15.1)			Retraso desarrollo, epilepsia (DEND)
	<i>ABCC8</i> (11p15.1)			
	<i>HNF-1B</i> (17cen-q21.3)	AD	Disminución nº células β	Disfunción pancreática exocrina, afectación renal variable

La DM2 en nuestro medio sigue siendo muy infrecuente pese a que el sobrepeso y la obesidad afectan a casi el 30% de la población infantil⁽²⁷⁾. Aun así, en los niños con sobrepeso y algún factor de riesgo añadido (antecedentes familiares, acantosis nigri-cans, dislipemia, hipertensión arterial, síndrome de ovario poliquístico o raza no caucasiana) estaría indicado un cribado periódico de DM2. El tratamiento incluye la intervención en el estilo de vida (nutrición

y ejercicio) y la terapia farmacológica. Sólo la metformina y la insulina han sido aprobadas para su utilización en edad pediátrica⁽²⁸⁾.

La diabetes tipo MODY comprende un subgrupo de enfermedades de herencia autosómica dominante, alta penetrancia y expresión temprana⁽²⁹⁾. Hasta el momento se han descrito 13 subtipos (tabla 3)^(30,31,32). Cuando se realizan estudios en población

Tabla 3. Tipos de diabetes MODY

CARACTERÍSTICAS	FISOPATOLOGÍA	GEN / CROMOSOMA	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY 7	MODY 8	MODY 9	MODY 10	MODY 11	MODY 12	MODY 13
Rara (5%) Hiperinsulinemia neonatal	Común ↑ glucemia en ayunas. ± bajo peso al nacer	GCK (7p15.3-p15.1)	HNF-1α (12q24.2)	IPF-1 (13q12.1)	HNF-1b (17q12)	NeuroD1 (2q32)	KLF11 (2p25)	CEL (9q34.3)	PAX 4 (7q32)	/NS (11p15.5)	BLK (8p23-p22)	ABCC8 (11p15.1)	KCNJ1 (11p15.1)		
Disminución sensibilidad glucosa y las reservas de glucógeno	Secreción insulina disminuida Daño en células β pancreático	Secreción insulina disminuida	Alteración desarrollo pancreático	Secreción insulina disminuida	Disminución desarrollo de las células beta	Secreción endocrina y exocrina del páncreas	Disminución función endocrina y exocrina del páncreas	Desconocida	Alteración del desarrollo y diferenciación de las células beta	Mutación en heterocigosis que afecta a la secreción de insulina	Disfunción de los canales de K sensibles a ATP				
Común ↑ penetrancia Glucosuria, sensible a SU	Rara Dx 35 años. Agenesia páncreas, genitales y azoospermia	Rara Anomalías renales, pancreáticas, genitales y azoospermia	Muy rara Diabetes de debut en el adulto	Muy rara Fenotipo similar a DM2. Insuficiencia pancreática exocrina	Muy rara. Dx antes de los 20 años. Requiere SU o insulina	Muy rara. Aumenta la penetrancia si IMC alto	Muy rara Fenotipo similar a MODY 1 y 3	Muy rara. Fenotipo similar a MODY 1 y 3	Muy rara. Aumenta la penetrancia si IMC alto	Muy rara Fenotipo similar a MODY 1 y 3	Muy rara Fenotipo similar a MODY 1 y 3	Muy rara Fenotipo similar a MODY 1 y 3	Muy rara Fenotipo similar a MODY 1 y 3	Muy rara Fenotipo similar a MODY 1 y 3	

adulta el tipo 3 es el más frecuente, mientras que en población pediátrica lo es el 2. En la mayoría de los tipos el diagnóstico se basa en la elevación de la glucemia a las 2 horas de una SOG. Esto no ocurre en la MODY tipo 2, en la cual la elevación de la glucemia en ayunas es la base del diagnóstico. Se manifiesta por una hiperglucemia leve, asintomática, no progresiva y con poco riesgo de desarrollar complicaciones micro o macrovasculares, por lo que no requiere tratamiento. La importancia del diagnóstico radica en evitar tratamientos crónicos e innecesarios, tanto en los pacientes como en sus progenitores, que en ocasiones llevan años recibiéndolos. No ocurre así con el tipo 3, que acaba produciendo un déficit severo de insulina y por ello requiere tratamiento que, aunque suele iniciarse con sulfonilureas, puede acabar precisando insulina. Estos pacientes frecuentemente son muy sensibles a ambos tratamiento, dato a tener en cuenta a la hora de iniciarlos^(33,34).

Conclusiones

El presente trabajo pretende ser, además de una revisión de los casos de diabetes a lo largo del tiempo en nuestro centro, una recopilación de gran parte del espectro clínico de la hiperglucemia infantil, ya que no siempre tiene por qué tratarse de una DM1. Hemos de tener en cuenta que existen otras entidades y conocer su fisiopatología, su herencia y su tratamiento, pudiéndose evitar el inicio de terapias crónicas que no siempre son necesarias, así como ayudar al diagnóstico en pacientes afectos y aportar información para un eventual consejo genético.

Conflictos de intereses

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

Referencias Bibliográficas

1. Rubio Cabezas O, Argente J. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 77(5): 344e1-344.e16.
2. Castaño L, Pérez de Nanclares G. Diabetes monogénica neonatal y en la edad pediátrica. *Av Diabetol*. 2007; 23(5): 341-349.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl.1): s1-s2.
4. Oyakawa Y, Martín M, Enes P, Barrio B. Diabetes latente autoinmune en el joven. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80 (3):192-3.
5. Porcel Chacón R, Tapia Ceballos L, Ranchal Pérez P. Diabetes latente autoinmune en el joven. Una nueva aportación. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82(5): 238-239.
6. Tapia L, Romero J, Picazo B, Díaz R, Romero J. Recién nacido con hiperglucemia persistente e hiperinsulinemia. *An Esp Pediatr*. 2001; 54: 497-501.
7. Estalella I, Rica I, Perez de Nanclares G, Bilbao JR, Vazquez JA, San Pedro JL, et al; Spanish MODY Group. Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67(4):538-546.
8. Tapia L, Córdoba E, Picazo B, Ranchal P. Diabetes MODY. Una causa frecuente de hiperglucemia. *An Pediatr*. 2008; 69 (6):565-567.
9. Gómez-Gila AL, López-Siguero JP, Grupo Andaluz de Diabetes Infantil (GADI). Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en menores de 14 años en Andalucía (2000-2009) [póster]. XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Granada, 2011. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2 (Suppl 1): 104-105.
10. Conde Barreiro S, Rodríguez Rigual M, Bueno Lozano G, López Siguero JP, González Pelegrín B, Rodrigo Val MP, et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(3):189e1-189e12.
11. Oyarzabal M, Barrio R, García Cuartero B, Gómez Gila A, González I, Hermoso F, et al. Cetoacidosis al diagnóstico de diabetes tipo 1 en edad pediátrica. Estudio multicéntrico [póster]. XXI Congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Barcelona, 2010. *Av Diabetol*. 2010; 26 (2):104-105.
12. Di Girolamo G, Tamez-Peña AL, Tamez-Pérez HE. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4: farmacodinamia, farmacocinética y seguridad. *Med Int Mex*. 2008; 24:142-147.
13. Siri Atma W. Greeley, Susan E. Tucker, Rochelle N. Naylor, Graeme I. Bell, and Louis H. Philipson: Neonatal Diabetes Mellitus: A Model for Personalized Medicine. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21(8): 464-472.
14. Gómez-Vida JM, Pérez-lañez R. Diabetes neonatal: el interés de una patología infrecuente.

- Rev Esp Endocrinol Pediatr 2016; 7 (Suppl 1): 46-51.
15. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, Langlo Allen H, Mackay DJ, Temple IK, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. Lancet. 2015; 386(9997):957- 63.
 16. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njølstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2009;10(12): 33-42.
 17. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2014;15 (20): 47-64.
 18. Sebastián A, Fernández-García D, Rozas P, Reyes-García R, López-Ibarra PJ, Fernández JM. Diabetes neonatal: implicaciones de la genética en el tratamiento. Endocrinol Nutr 2008; 55:142-5.
 19. Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. N Engl J Med 2006; 355: 456-466.
 20. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes. New clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. Diabetes 2005; 54: 2503-2513.
 21. Kataria A, Palliyil Gopi R, Mally P, Shah B. Neonatal diabetes mellitus: current perspective. Research and Reports in Neonatology. 2014; 4:55-64.
 22. De Franco E, Shaw-Smith C, Flanagan SE, Shepherd MH, International NDM Consortium, Hattersley AT, et al. GATA 6 Mutation cause a broad phenotypic spectrum of diabetes from pancreatic agenesis to adult-onset diabetes without exocrine insufficiency. Diabetes 2013; 62 (3): 993-997.
 23. Rubio-Cabezas O, Minton JAL, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous Mutations in NEUROD1 Are Responsible for a Novel Syndrome of Permanent Neonatal Diabetes and Neurological Abnormalities. Diabetes 2010; 59 (9): 2326-31.
 24. Rubio-Cabezas O, Jensen JN, Hodgson MI, Codner E, Ellard S, Serup P, et al. Permanent Neonatal Diabetes and Enteric Anendocrinosis Associated With Biallelic Mutations in NEUROG3. Diabetes. 2011; 60(4): 1349-1353.
 25. Juszczak A, Owen K. Identifying subtypes of monogenic diabetes. Diabetes Manage. 2014; 4(1): 49-61.
 26. Bonet M, García-Algar O, Herrero S, Mombiela R, Pérez LA y Mur A. Diabetes mellitus neonatal transitoria asociada a isodisomía uniparental del cromosoma 6. An Esp Pediatr 2002; 56: 567-570.
 27. Barrio R, Ros P. Diabetes tipo 2 en población pediátrica española: cifras, pronóstico y posibilidades terapéuticas. Av Diabetol. 2013; 29:27-35.
 28. Kendall D, Vail A, Amin R, Barret T, Dimitri P, Ivenson M. Metformin in obese children and adolescents: the MOCA Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2013 98: 322-329.
 29. Barrio R. Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes. Av Diabetol. 2007; 23(5): 333-340.
 30. Rekha B. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) - An essence. J Medical Res 2016; 2(2): 24-25.
 31. Ahmet A, Gönül Ç, Ayhan A, Ece B. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. J Pediatr Endocr Met 2015; 28(3-4): 251-263.
 32. Attiya K , Sahar F. Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) Genes: Literature Review. Clinical Practice 2012; 1(1): 4-11.
 33. Giuffrida FM, Reis AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. Diabetes Obes Metab. 2005; 7:318-26.
 34. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. Lancet. 2003; 362:1275-81.

Influencia de la hipotroxinemia gestacional en el desarrollo neuropsicológico de la descendencia

Gestational hypothyroxinemia and brain development in the progeny

Carmen Merediz¹, Paula Núñez²

¹Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias

²Facultad de Medicina. Dpto. Biología Funcional. Área de Fisiología. Universidad de Oviedo. Oviedo, Asturias

Resumen

Las hormonas tiroideas son compuestos químicos esenciales para el correcto desarrollo del cerebro y del sistema nervioso central fetal durante las primeras etapas del embarazo. Un déficit de yodo durante este periodo puede alterar los parámetros tiroideos funcionales maternos y desencadenar ciertas disfunciones como la hipotroxinemia materna, cuya etiología es variada. Este trastorno, caracterizado por bajos niveles de tiroxina libre con niveles normales de hormona estimulante de la tiroides, causa errores de migración neuronal en el cerebro fetal en desarrollo y alteraciones en la citoarquitectura de la corteza y el hipocampo. Debido a ello, se observa un peor desarrollo cognitivo y psicomotor en la descendencia, además de un aumento en las probabilidades de padecer determinados trastornos psiquiátricos. A pesar de que el deterioro mental no suele ser tan severo como el de los niños cuyas madres padecen otra disfunción tiroidea gestacional, el número de embarazadas afectadas suele ser mayor. Por ello, se debe asegurar un suministro adecuado de yodo a todas las embarazadas con el objetivo de disminuir la hipotroxinemia. La administración de levotiroxina, forma sintética de la tiroxina,

desde el primer trimestre hasta el final del embarazo en el tratamiento de dicho trastorno parece disminuir el riesgo de retraso cognitivo y psicomotor de la descendencia, aunque los estudios sobre su efectividad aún son escasos y poco concluyentes.

Palabras clave: *Hipotroxinemia, embarazo, neurodesarrollo cerebral*

Abstract

Thyroid hormones, which are iodinated amino acids, are essential chemical compounds for the correct fetal brain and central nervous system development during early stages of pregnancy. An iodine deficiency during this period may alter maternal functional thyroid parameters and trigger certain dysfunctions such as maternal hypothyroxinemia, which has a varied etiology. This disorder, which is characterized by low levels of free thyroxine combined with normal levels of thyroid stimulating hormone, causes anomalous neuronal migration in the developing fetal brain and alterations in the cortex and hippocampus cytoarchitecture. Due to this, a worse cognitive and psychomotor development in the offspring and an increased probability of suffering certain psychiatric diseases are observed. Although mental impairment is not usually as severe as that of children whose mothers have other thyroid dysfunctions during pregnancy, the number of affected people is usually higher. This is why an adequate iodine supply should be ensured to all pregnant women in order to reduce hypothyroxinemia. Levothyroxine administration, a synthetic form of thyro-

Correspondencia:

Paula Núñez
Facultad de Medicina
Dpto. Biología Funcional. Área de Fisiología
Universidad de Oviedo
Julián Clavería s/n, 33006, Oviedo, Asturias
E-mail: nunezpaula@uniovi.es

xine, from the first trimester to the end of pregnancy in the treatment of this disorder seems to reduce the risk of cognitive and psychomotor delay of the offspring, although studies of its effectiveness are still scarce and inconclusive.

Key Words: Hypothyroxinemia, pregnancy, brain development

Introducción

La deficiencia de yodo, oligoelemento esencial para los seres humanos, se plantea como uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, afectando sobre todo a mujeres embarazadas y niños, y desencadenando la enfermedad endocrina más común, el bocio. No obstante, existen otras patologías relacionadas sobre todo con el desarrollo humano, y más concretamente con el cerebral que plantean un riesgo evidente y deben ser consideradas a la hora de referirse a la falta de yodo, agrupándose todas ellas en lo que se conocen como trastornos producidos por deficiencia de yodo. La principal causa de esta deficiencia radica en un bajo suministro dietético del mismo, viéndose realmente afectadas aquellas regiones donde el suelo presenta un bajo contenido en dicho nutriente^(1, 2).

El déficit de yodo durante el embarazo altera los parámetros tiroideos funcionales maternos y fetales responsables del desarrollo neuropsicológico fetal y dependiendo del grado de deficiencia de este nutriente pueden observarse distintas consecuencias sobre el mismo^(3, 4). Para evaluar la situación nutricional de yodo de la población se recurre a la medida del yodo urinario (IU), expresado en µg/L. Este es el mejor indicador de la ingesta de yodo pues más del 90% del mismo aparece en la orina y en mujeres embarazadas dicho valor debe encontrarse entre 150-249 µg/L (Tabla 1)^(5, 6). Las disfunciones o trastornos tiroideos debido a la falta de este nutriente

durante el embarazo (Tabla 2) desencadenan importantes problemas de salud, destacando el hipotiroidismo clínico, el hipotiroidismo subclínico, la hipotroxinemia y la autoinmunidad tiroidea^(7, 8).

Dada la compleja fisiología de la función tiroidea durante la gestación, la valoración de las hormonas y los anticuerpos antitiroideos (anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea - TPOAb, anticuerpos anti-tirotropina - TSHrAb) debe realizarse utilizando valores de referencia para cada trimestre y para cada zona con las técnicas de laboratorio propias⁽⁹⁾. Esto se debe a que el rango normal de referencia de algunos parámetros varía, por ejemplo, el rango de la hormona tirotropica (TSH) durante la gestación es inferior al rango normal de referencia fuera del embarazo debido a la influencia de la gonadotropina coriónica. Los rangos normales de referencia según la Asociación Americana del Tiroides (ATA) para la TSH durante la gestación son en el primer trimestre 0,1-2,5 mIU/L, en el segundo 0,2-3,0 y en el tercero 0,3-3,0 mIU/L^(10, 11), aunque se destaca que estos límites deben considerarse solamente en caso de que no se disponga de intervalos de referencia propios para cada trimestre en la correspondiente población de análisis.

Tabla 1. Valores clínicos de las concentraciones de yodo urinario en mujeres embarazadas

Mediana IU (µg/L)	Ingesta de yodo
< 150	Insuficiente
150-249	Adecuado
250-499	Por encima de los requerimientos
≥ 500	Excesivo

Adaptado de refs. 5 y 6. IU: Yodo urinario.

Tabla 2. Principales trastornos tiroideos durante el embarazo

Trastorno	Concentraciones de los principales parámetros tiroideos			Prevalencia (%)
	T4L (pmol/L)	TSH (mUI/L)	Anticuerpos tiroideos (UI/mL)	
Hipotiroidismo:				
Hipotiroidismo clínico	Baja ^a	Alta ^b	Negativo ^c	0,2-0,5
Hipotiroidismo subclínico	Normal	Alta	Negativo	2-4
Hipotroxinemia	Baja ^d	Normal ^e	Negativo	1-2
Autoinmunidad tiroidea	Normal	Normal	Positivo ^f	10-20

Adaptado de refs. 7 y 8. UI: unidad de actividad enzimática; ^a: valores de referencia T4L (tiroxina libre) por debajo del límite inferior de normalidad (LIN); ^b: valores > 2,5-3 mUI/L (en función del trimestre); ^c: valores por debajo del límite superior de normalidad (LSN); ^d: T4L < percentil 5(hipotroxinemia severa)-10 (leve); ^e: valores ≤ 2,5-3; ^f: por encima del LSN.

La hipotiroxinemia materna es un trastorno frecuente en mujeres embarazadas, siendo el déficit de yodo la principal causa de la misma, aunque también se manifiesta en mujeres gestantes que habitan en áreas yodo suficientes⁽¹²⁻¹⁴⁾. Esta anomalía aparece cuando la concentración de T4L materna se encuentra por debajo del rango normal, combinada con un nivel de TSH dentro del rango de referencia, tal y como se observa en la Tabla 2^(7, 8).

De acuerdo con lo establecido por la ATA, si los niveles de tiroxina libre (T4L) se encuentran por debajo del percentil 10 se habla de hipotiroxinemia leve, mientras que si se encuentran por debajo del percentil 5, la hipotiroxinemia es severa^(11, 15). Sin embargo, no existe consenso general en cuanto a la definición de hipotiroxinemia, y en otros casos se define como la presencia de valores de T4L por debajo del percentil 2,5 con concentraciones de TSH dentro del rango normal, tal y como establece la Asociación Europea de la Tiroides (ETA) en su guía de manejo de la disfunción tiroidea en el embarazo⁽¹⁶⁾. Esta falta de uniformidad en cuanto a los rangos de referencia para estas hormonas se debe a que no siempre se establecen en una población de embarazadas negativa a anticuerpos antitiroideos y yodo suficiente, o a que en los diferentes estudios se lleva a cabo la evaluación de los parámetros requeridos a diferentes edades gestacionales, introduciendo una mayor variabilidad. Además, ciertos aspectos como la variación étnica y el estado diferencial de yodo de las distintas poblaciones influyen aún más en dichos valores de referencia, lo que hace que la interpretación de los resultados obtenidos sea más complicada⁽¹⁷⁾. Por ello, en ausencia de valores de referencia propios para cada área, trimestre y método de laboratorio, se pueden emplear los criterios establecidos en la Tabla 2^(7, 8).

La concentración de tiroxina en el feto aumenta a medida que progresa la gestación, pero las reservas de la glándula fetal son bajas y la propia glándula no madura completamente hasta el nacimiento, por lo que las hormonas maternas continúan contribuyendo hasta dicho momento. Con el objetivo de que tanto la madre como el feto dispongan de los niveles adecuados de hormonas tiroideas, se recomienda un aumento del 50% en la ingesta de yodo materno durante el embarazo⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Debido a que la deficiencia de yodo es la principal causa de daño cerebral en el mundo, son numerosos los estudios que han informado acerca del cretinismo (hipotiroidismo neonatal) y su prevención en países con deficiencia severa de yodo⁽²⁰⁾. Sin embargo y a pesar de que se han descrito anomalías neurocognitivas en niños nacidos de mujeres con deficiencia de yodo leve o moderada durante el embarazo, no son tan abundantes los estudios que se centran en la hipotiroxinemia, sus consecuencias infantiles y su posible prevención o tratamiento⁽²¹⁾.

Teniendo en cuenta la importancia del yodo en la gestación y que la insuficiencia del mismo puede desencadenar disfunciones tiroideas como la hipotiroxinemia materna, el objetivo del presente trabajo es analizar cómo esta alteración tiroidea materna puede afectar al neurodesarrollo fetal, así como los posibles efectos preventivos frente a dicha disfunción mediante la ingesta de sal yodada u otros suplementos de yodo y/o el tratamiento de la misma con un preparado sintético de la hormona T4 durante el embarazo. Para ello, se ha elaborado una revisión sistemática.

Material y métodos

Para realizar el análisis de la información previamente descrita, se ha llevado a cabo una búsqueda electrónica de la literatura médica especializada en inglés y español recurriendo a las bases de datos Pubmed, Pubmed Health, Web of Science (WOS), Cochrane, Google Académico, Índice Médico Español (IME), Prospero y Cuiden desde el año 1990 a 2017⁽²²⁾.

En primer lugar, se realizó una selección inicial de artículos, utilizando los términos de búsqueda: "hypothyroidism", "hypothyroxinemia", "low thyroxine", "pregnancy", "neurodevelopment", "neonatal", "gestational", "cognitive", "psychomotor". Tras esto, y una vez analizadas las principales consecuencias de la hipotiroxinemia materna en el desarrollo neurológico infantil, se llevó a cabo una segunda búsqueda dirigida a la obtención de información acerca de los principales trastornos psiquiátricos de la descendencia relacionados con dicha disfunción tiroidea materna, utilizando los términos: "hypothyroxinemia", "psychiatric diseases", "schizophrenia", "autism", "ADHD". Por último, y con el objetivo de analizar las principales medidas de prevención o tratamiento de la hipotiroxinemia materna, se recurrió a los términos de búsqueda: "iodine supplementation", "levothyroxine", "iodide", "supplements", "iodized salt". Para la búsqueda simultánea de información en español, se utilizaron los mismos términos en castellano.

Finalmente, en esta revisión sistemática se incluyeron estudios observacionales, de tipo cohorte y caso-control, excluyendo aquellos basados en modelos animales y revisiones de tipo narrativo. Además, se hizo una revisión bibliográfica de los artículos analizados con el objetivo de identificar posibles estudios no registrados en las bases de datos consultadas.

Resultados

1. Hipotiroxinemia materna y desarrollo de patologías en la descendencia

Disminución del desarrollo cognitivo y psicomotor

Son abundantes los estudios que han mostrado las consecuencias de la hipotiroxinemia materna gestacional en el desarrollo cognitivo y psicomotor de la descendencia. La Tabla 3 ofrece una visión general de las últimas investigaciones, indicando la situación nutricional de yodo del área geográfica estudiada, los análisis realizados y los principales resultados obtenidos en cada una de ellas. Se han incluido estudios observacionales y en todos ellos se ha analizado la función tiroidea materna durante el embarazo y las características infantiles de interés tras el nacimiento. No obstante y tal y como se muestra en la Tabla 3, las diferencias en cuanto a los análisis realizados, los tiempos de medida y los límites inferiores de normalidad para la T4L materna durante el embarazo son apreciables.

Enfermedades psiquiátricas

Además de las consecuencias en el desarrollo motor y cognitivo, la hipotiroxinemia materna durante el embarazo temprano se ha asociado con algunas enfermedades psiquiátricas en la descendencia, como el déficit de atención y trastorno por hiperactividad (ADHD), el autismo o la esquizofrenia. A pesar de que el número de estudios aun es limitado, los datos más relevantes se han recogido en la Tabla 4.

2. Efecto de la suplementación materna de yodo y del tratamiento con tiroxina sintética en el desarrollo cognitivo y psicomotor de la descendencia

En base a los resultados anteriores y a la evidente relación entre la hipotiroxinemia materna durante el embarazo y el neurodesarrollo infantil, se han buscado posibles soluciones para prevenir y tratar dicha disfunción materna y evitar el peor progreso infantil.

Berbel y colaboradores⁽³⁰⁾ han evaluado el efecto de la suplementación con 200 µg/día de yoduro de potasio (IK) durante el embarazo (entre las 4-6 semanas de gestación o entre las 12-14 semanas) en mujeres con hipotiroxinemia leve al comienzo de la gestación en un área geográfica con deficiencia en yodo, en comparación con aquellas no suplementadas. La evaluación de niños de 18 meses utilizando la escala de Brunet-Lezine ha evidenciado un correcto neurodesarrollo infantil cuando la suplementación se inicia antes de la sexta semana de embarazo, observándose un peor desarrollo motor y de socialización en el 36,8% y el 25,0% de los niños de los grupos no suplementados y los suplementados a entre las 12-14 semanas, respectivamente^(6, 48). Otro estudio llevado a cabo en España ha mostrado

resultados similares, observándose mediante el método de Bayley un mejor desarrollo infantil de la descendencia de mujeres hipotiroxinémicas suplementadas con 300 µg de IK/día desde el primer trimestre (76,9% antes de la semana 10) de embarazo en comparación con aquellas que habían sido suplementadas a partir del último mes de gestación⁽⁴⁹⁾.

Además de suplementos yodados como el IK, se han analizado los beneficios del uso de sal yodada de forma generalizada en la población como medida preventiva de la hipotiroxinemia. En cuanto a los niveles de T4L, Moleti y colaboradores⁽⁵⁰⁾ han observado que la incidencia de bajos niveles de tiroxina es menor en mujeres embarazadas suplementadas con IK desde el embarazo temprano y en aquellas que sólo han tomado sal yodada en comparación con las mujeres que no han recibido suplementos de yodo durante el embarazo. Se ha visto que ambos reducen la proporción de mujeres embarazadas con hipotiroxinemia, observándose dicha disfunción tiroidea en el 8,3% de las mujeres suplementadas con 150 µg de yodo diarios durante el embarazo temprano (9 semanas), en el 9,5% de las mujeres con una ingesta generalizada de sal yodada (2 años hasta el embarazo) y en el 20% de las mujeres sin acceso a ninguno de ellos. Recientemente, también se han investigado los efectos del consumo materno de sal yodada sobre el desarrollo intelectual infantil en una región de Italia con deficiencia de yodo, observándose mejores puntuaciones de CI de los niños a los 6 y 12 años de edad⁽⁵¹⁾. Por otro lado, algunos señalan que la ingesta de IK durante la gestación no siempre tiene efectos beneficiosos en la madre o en el feto^(52, 53). Un estudio realizado en mujeres españolas embarazadas tratadas con sal yodada o IK (200 µg/día ó 300 µg/día) durante el primer trimestre, no encontró diferencias en la TSH y la T4L entre los tres grupos experimentales (no tratadas, tratadas con sal yodada o IK), concluyendo que el desarrollo neurológico de los niños no estaba asociado con los tratamientos aunque sí que se asoció con una mejor función tiroidea materna⁽⁵⁴⁾.

Finalmente, la corrección temprana antes de la semana 9 de embarazo de la hipotiroxinemia gestacional con levotiroxina (1,2 µg/kg diarios), forma sintética de la tiroxina fisiológica, también ha evidenciado mejoras en la función cognitiva de los hijos, consiguiendo que éstos presenten las mismas capacidades que aquellos nacidos de madres con niveles adecuados de T4L durante el embarazo. Para ello se ha utilizado la prueba Gnome, observándose puntuaciones de coeficiente de desarrollo mental (CDM) entre 92-97 a la edad de un año en ambos grupos, valores indicadores de un desarrollo neuropsicológico normal (90-100 puntos). Además de las puntuaciones de CDM, no se han observado diferencias en los análisis de las funciones

Tabla 3. Relación entre la hipotroxinemia materna y el desarrollo cognitivo y psicomotor de la descendencia: resultados de los principales estudios observacionales

Autor, año (referencia)	País y situación de yodo en la región	Población de análisis ^a	Función tiroidea materna	Análisis de la descendencia			Principales resultados
				Medida durante la gestación ^b	Desarrollo infantil y tiempo de medida	Herramientas empleadas	
Man, Brown y Serunian, 1991 (24)	USA -	21 mujeres hipotroxinémicas/ 210 control ^c	Antes de la semana 24 (1 ^a mitad embarazo)	-	Desarrollo cognitivo y psicomotor; 8 meses, 4 y 7 años	8 meses: BSID 4 años: Escala de Inteligencia Stanford-Binet 7 años: WISC y el test Bender-Gestalt	-8 meses: cocientes medios de desarrollo en las escalas mental y motora significativamente más bajos en la descendencia de mujeres hipotroxinémicas que los de los niños de madres sin dicho trastorno (IDP: 98/104; IDM: 95/101). -4 y 7 años: peores capacidades en el desempeño de las habilidades motoras.
Man, Brown y Serunian, 1991 (24)	Países Bajos Suficiente	33 mujeres con hipotroxinemia/ 187 control	T _{4L} < percentil 10 (10,4 pmol/L) y < percentil 5 (9,8 pmol/L)	12 y 32	Desarrollo cognitivo y psicomotor; 10 meses	BSID	Las puntuaciones de IDP de los hijos de madres hipotroxinémicas a las 12 semanas de gestación significativamente más bajas (7,4 puntos cuando T _{4L} < percentil 10 y 14,1 cuando T _{4L} < percentil 5) que las del grupo control. Puntuaciones de IDM más bajas, aunque las diferencias no muestran significación estadística. Si la hipotroxinemia aparece a las 32 semanas de gestación, no se observan diferencias en las puntuaciones entre ambos grupos.
Pop y cols., 2003 (26)	Países Bajos Suficiente	-1 año: 63 mujeres con anomalía/62 control -2 años: 57 casos/58 control	T _{4L} < percentil 10 (12,4 pmol/L)	12 24 y 32	Desarrollo cognitivo y psicomotor de los niños; 1 y 2 años	BSID	Los niños de mujeres con hipotroxinemia a las 12 semanas de gestación presentan: -1 año: un IDM 10 puntos (95 ± 15/ 105 ± 14) y un PID 8 puntos más bajo (91 ± 15/ 99 ± 14) que el grupo control. -2 años: un IDM 8 puntos (98 ± 15/106 ± 14) y un PID 10 puntos más bajo (92 ± 16/102 ± 16) que el control. En torno al 75 % de los niños con un retraso tanto en la escala motora como en la mental (puntuación < 84) son descendientes de madres hipotroxinémicas durante el primer trimestre (T ₁) de embarazo. La disminución de la T _{4L} materna, a las 24 y 32 semanas de gestación no afecta a la descendencia.

Autor, año (referencia)	País y situación de yodo en la región	Población de análisis ^a	Función tiroidea materna		Análisis de la descendencia		Principales resultados
			Medida durante la gestación ^b	Disfunción tiroidea, punto de corte T4L	Desarrollo infantil y tiempo de medida	Herramientas empleadas	
Vermiglio y cols., 2004 ⁽²⁷⁾	Italia Moderadamente deficiente	16 mujeres de un área moderadamente deficiente en yodo/11 de un área suficiente	8,13 y 20	8 semanas: T4L< 13,1 pmol/L 13 semanas: T4L< 12,7 pmol/L 20 semanas: T4L< 11,0 pmol/L	Desarrollo intelectual y ADHD; 18-36 meses y 8-10 años 8-10 años	WISC y DSM	Menor índice de inteligencia en los niños del área con deficiencia de yodo (68,7% ADHD) y menor en niños con ADHD (63,6% madres hipotroxinémicas). Se observa relación entre los niveles de T4L durante la primera mitad de gestación y la puntuación de CI.
Kooistra y cols., 2006 ⁽²⁸⁾	Países Bajos Suficiente	108 mujeres con anomalía/96 control	12, 24, 32	T4L< percentil 10 (11,44 pmol/L)	Comportamiento neurológico; 3 semanas	NBAS	Los bebés de mujeres hipotroxinémicas en el T1 presentan puntuaciones significativamente más bajas en el índice de orientación.
Kasatkina y cols., 2006 ⁽²⁹⁾	Rusia Levemente deficiente	T-1: 13 hipotroxinémicas/ 11 control Tercer trimestre (T3): 17/18.	T1 (5-9 semanas) T3 (33-40 semanas)	T1: T4L< 10,95 ± 0,68 pmol/L T3: T4L< 10,78 ± 1,31 pmol/L	Desarrollo cognitivo 6, 9 y 12 meses	Método Gnome	Se observa una asociación entre la hipotroxinemia en el T1 y el desarrollo intelectual de los niños a los 6, 9 y 12 meses, mientras que no se encuentra asociación cuando el trastorno aparece en el T3.
Berbel y cols., 2009 ⁽³⁰⁾	España Levemente deficiente	151 mujeres hipotroxinémicas/ 92 control	Momento de incorporación de las participantes	T4L< percentil 10	Desarrollo neuro-comportamental; 18 meses	La escala de Brunet-Lezine (The Brunet-Lezine scale)	El cociente de desarrollo medio del grupo control es significativamente mayor que en el experimental, observándose estas diferencias también al comparar cocientes en tres de las cuatro escalas de la prueba realizada (motoria y de socialización).
Li y cols., 2010 ⁽³¹⁾	China Suficiente	19 mujeres con anomalía/142 control	16-20	T4L <percentil 2,5 (101,9 nmol/L)	Desarrollo cognitivo y psicomotor de los niños; 25-30 meses	BSID	Los niños de mujeres con hipotroxinemia a las 16-20 semanas de gestación presentan un IDM 9,30 puntos más bajos y un IDP 7,57 puntos más bajo que el control.

Autor, año (referencia)	País y situación de yodo en la región	Población de análisis ^a	Función tiroidea materna	Análisis de la descendencia	Principales resultados
Pais y situación de yodo en la región	Población de análisis ^a	Función tiroidea materna	Análisis de la descendencia	Herramientas empleadas	
Henrichs y cols., 2010 ⁽³²⁾	Países Bajos Suficiente	311 mujeres con hipotiroxinemia leve/157 severa/1775 controles	Medida durante la gestación ^b T4L< percentil 10 (leve; 11,76 pmol/L) T4L< percentil 5 (severa; 10,96 pmol/L)	Desarrollo infantil y tiempo de medida Desarrollo verbal y no verbal de los niños; 18 y 30 meses	Los niños de mujeres con hipotiroxinemia leve (8,5%) muestran retraso del lenguaje a los 18 y 30 meses aunque no significativo. La hipotiroxinemia severa (4,3%) predice mayor probabilidad de retraso verbal a los 18 y 30 meses y mayor riesgo de retraso cognitivo no verbal a los 30 meses.
Costeira y cols., 2011 ⁽³³⁾	Portugal Moderadamente deficiente	15 casos/61 control	T4L< percentil 10 (9,0 pmol/mL)	Desarrollo cognitivo y psicomotor; 12, 18 y 24 meses	A los 18 meses y 24 meses, los niños nacidos de madres hipotiroxémicas durante el T1 tienen una puntuación significativamente menor en el IDP (caso/control: media ± desviación típica): 18 meses: (85,9 ± 20,0 / 98,7 ± 12,5) 24 meses: (84,4 ± 10,9 / 98,0 ± 9,5)
Chevrier y cols., 2011 ⁽³⁴⁾	USA Suficiente	287 mujeres y sus hijos	T4L< 10,3 ± 2,5 pmol/L	Desarrollo cognitivo y motor, comportamiento, memoria y lenguaje; 6 meses, 1, 2 y 5 años	6 meses: BSID, PLS 1 año: BSID, PLS 2 años: BSID, WPPSI, MSCA, Test Woodcock-Muñoz, WRAMA, KCPT, PPVT
Craig y cols., 2012 ⁽³⁵⁾	USA Suficiente	98 mujeres con anomalía/98 control	T4L< percentil 3 (11,88 pmol/L)	Desarrollo cognitivo y psicomotor; 2 años	Los niños de mujeres hipotiroxémicas presentan: Puntuaciones de IDM y IDP inferiores aunque las diferencias no son significativas, siendo las puntuaciones de menos de 85 más frecuentes entre estos niños.

Autor, año (referencia)	País y situación de yodo en la región	Población de análisis ^a	Función tiroidea materna	Análisis de la descendencia	Principales resultados
Medida durante la gestación ^b	Disfunción tiroidea, punto de corte T4L	Desarrollo infantil y tiempo de medida	Herramientas empleadas		
Suárez-Rodríguez, Azcona-San Julián y Alzina, 2012 ^[36]	España -	136 mujeres; 74 mujeres con anomalía/62 control	T4L< percentil 10 (9,5 pmol/L)	Desarrollo cognitivo y psicomotor; 38-60 meses	Los niños de mujeres con dicha anomalía presentan una menor puntuación media (6,1 puntos) en el índice cognitivo general, en los coeficientes perceptivo-manipulativo y de memoria.
Julvez y cols., 2013 ^[37]	España Levemente deficiente	82 mujeres con anomalía/1561 control	T4L< percentil 10 (8,89 pmol/L) T4L< percentil 5 (8,39 pmol/L) T4L< percentil 2,5 (8,1 pmol/L)	Desarrollo cognitivo y psicomotor; 11-23 meses	Los niveles bajos de tioxina libre (T4L< percentil 5) se asocian con una disminución de las puntuaciones mentales en 3,3 puntos, sin observar asociación entre los niveles de TSH y las puntuaciones mentales o psicomotorices.
Finken y cols., 2013 ^[38]	Países Bajos Suficiente	175 mujeres hipotiroxinémicas/ 1584 control	Final del T1 T4L< percentil 10 (7,7 pmol/L)	Desarrollo cognitivo; 5-6 (5,7± 0,5) años	La hipotiroxinemía materna se asocia con una velocidad de respuesta 41,3 ms más lenta que el grupo control.
Ghassabian y cols., 2014 ^[39]	Países Bajos Suficiente	129 mujeres con anomalía/3598 control	T4L< percentil 5 (10,96 pmol/L)	Desarrollo intelectual; 6,2± 0,5 años	Los niños de mujeres con hipotiroxinemía antes de las 18 semanas de gestación presentan un CI de 4,3 puntos inferior a los hijos de madres con estado tiroideo normal.
Grau y cols., 2015 ^[40]	España Suficiente	33 hipotiroxinémicas/30 control (T1) 28 hipotiroxinémicas /30 control (T2)	Final T1 y segundo trimestre (T2)	Desarrollo neuro-comportamental e intelectual; 1,08 ± 0,03 y 6-8 (7,3 ± 0,25) años	No se encuentra relación entre los niveles maternos de T4L y las puntuaciones intelectuales de la descendencia y no se observan diferencias en las puntuaciones intelectuales de los niños nacidos de madres con hipotiroxinemía y control.

Autor, año (referencia)	País y situación de yodo en la región	Población de análisis ^a	Función tiroidea materna	Análisis de la descendencia			Principales resultados
				Medida durante la gestación ^b	Disfunción tiroidea, punto de corte T4L	Desarrollo infantil y tiempo de medida	
Päkkilä y cols., 2015 ⁽⁴¹⁾	Finlandia Suficiente	67 mujeres hipotiroxinémicas/ 4746 control	10,7 ± 2,8 T4L< percentil 2,5 (11,4 pmol/L)	Rendimiento escolar 8 y 16 años	Questionarios a los profesores y adolescentes	Los niños de madres hipotiroxinémicas durante el embarazo repiten curso en la escuela más a menudo, por lo que la disfunción tiroidea materna está asociada con un menor rendimiento escolar del adolescente.	
Korevaar y cols., 2016 ⁽⁴²⁾	Países Bajos Suficiente	3839 madres y sus hijos	9-18 T4L< percentil 3 o 11	Desarrollo intelectual y morfología cerebral; 6 y 8 años	Prueba SON y RMC	Concentraciones bajas de tiroxina libre materna durante el embarazo se asocian con menor CI (1,4-3,8 puntos inferior) de los niños y una menor cantidad de materia gris y volumen de la corteza cerebral.	

Adaptada de refs. 17 y 23. a: número de individuos (mujeres y sus respectivos hijos); b: tiempo de medida (semanas de gestación); c: mujeres no hipotiroxinémicas; ADHD: Déficit de atención y trastorno por hiperactividad; ANT: Áreas Neuropsicológicas de Amsterdam; BSI-D: Escalas Bayley de Desarrollo Infantil; CI: Cociente intelectual; DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales; IDM: Índice de desarrollo mental; IDP: Índice de desarrollo psicomotor; KCPT: Prueba de rendimiento continuo Conner's Kiddie; LDS: Encuesta de Desarrollo del Comportamiento Neonatal; PARCA: Informe de los Padres de Habilidades Comunicativas de McCarthy de McArthurBates; MSCA: Escalas de McCarthy de las habilidades de los niños; NBAS: Escala de Evaluación del Idioma; MCDI: Inventario de Desarrollo de Habilidades Comunicativas de los Niños; PDP: Trastornos Generalizados del Desarrollo; PLS: Escala de Lenguaje Preescolar; PPVT: Test de Vocabulario en Imágenes Peabody; SON: inteligencia no verbal Snijders-Oomen; T1: primer trimestre; T2: segundo trimestre; T3: tercer trimestre; T4L: Tiroxina libre; WISC: Escala de inteligencia Wechsler para niños; WPSSI: Escala de Inteligencia Wechsler para Primaria y Preescolar; WRAVMA: Evaluación a gran escala de habilidades visual-motoras.

Tabla 4. Relación entre la hipotiroxinemia materna y los trastornos psiquiátricos de la descendencia: resultados de los principales estudios observacionales (adaptada a partir de las referencias 17, 23)

Autor, año (referencia)	País y situación de yodo	Población de análisis ^a	Función tiroidea materna			Análisis de la descendencia		Principales resultados
			Medida durante la gestación	Disfunción tiroides, punto de corte T4L	Desarrollo infantil y tiempo de medida	Herramientas empleadas		
Vermiglio y cols., 2004 ^[27]	Italia Moderadamente deficiente	16 mujeres de un área moderadamente deficiente en yodo/11 de un área suficiente	8,13 y 20	T4L < percentil 2,5	Desarrollo intelectual y ADHD; 1,5-3 y 8-10 años 8-10 años	WISC y DSM	ADHD en el 68,7% de niños del área con deficiencia y en ninguno del área suficiente en yodo y el 63,6% de esos niños descendientes de madres hipotiroxínicas en la gestación temprana. El índice de inteligencia total es menor en los niños del área con deficiencia de yodo y menor en aquellos con ADHD. Se observa relación entre los niveles de T4L durante la primera mitad de gestación y la puntuación de CI.	
Muñoz, 2012 ^[43]	España Levemente deficiente	40 mujeres con anomalía/31 controles ^c	T3	T4L < percentil 10	ADHD 15 meses-2 años	DSM	Los niños cuyas madres tienen niveles bajos de tiroxina muestran una puntuación media significativamente más alta en la prueba de ADHD.	
Román y cols., 2013 ^[44]	Países Bajos Suficiente	136 mujeres con hipotiroxinemia severa/295 con hipotiroxinemia leve	13,4	T4L < percentil 10 (11,8 pmol/L) y < percentil 5 (11,0 pmol/L)	Desarrollo conductual y emocional: síntomas de autismo 6 años	PDP y SRS	La hipotiroxinemia materna severa se asocia con un aumento de casi 4 veces la probabilidad de tener un niño autista, pues las puntuaciones PDP y SRS de síntomas autistas de estos niños son mayores que las del grupo control a los 6 años de edad.	
Modesto y cols., 2015 ^[45]	Países Bajos Suficiente	127 mujeres con anomalía/3560 mujeres control	13,6	T4L < percentil 5 (10,9 pmol/L)	ADHD 8 años	CPRS-R:S	La hipotiroxinemia materna en el embarazo temprano se asocia con puntuaciones un 7% más altas en los síntomas del ADHD en niños a los 8 años de edad	
Gyllenberg y cols., 2016 ^[46]	Finlandia Suficiente	185 mujeres con anomalía/1321 controles	10,9	T4L < percentil 10 (14,0 pmol/L)	Trastorno neurológico: esquizofrenia < 26 años	FHDR	La hipotiroxinemia materna durante la gestación temprana hasta mediados de la gestación se asocia con mayores probabilidades de esquizofrenia en la descendencia. El 11,8 % de las personas con esquizofrenia son descendientes de madres con hipotiroxinemia, en comparación con el 8,6 % de madres sin dicho trastorno.	
Oostenbroek y cols., 2017 (47)	Países Bajos	2000 madres y sus hijos	12,9	T4L < percentil 10 (8,15 pmol/L) y < percentil 5 (7,75 pmol/L)	Comportamiento infantil 5-6 años	SDQ	La hipotiroxinemia materna leve durante el primer trimestre de embarazo se asocia con un aumento de 1,47 las probabilidades de ADHD, y la severa con un aumento de 1,70 las probabilidades de ADHD.	

Adaptada de refs. 17 y 23. ^a: número de individuos (mujeres y sus respectivos hijos); ^b: tiempo de medida (semanas de gestación); ^c: mujeres no hipotiroxínicas; CI: Cociente intelectual; CPRS-R:S: Escala de Conners de Clasificación de Trastornos Mentales; FHDR: Registro de Baja Hospitalaria y de Pacientes Externos; PDP: Trastornos Generalizados del Desarrollo; SDQ: Cuestionario de fortalezas; SRS: Escala de Respuesta Social; T4L: Tiroxina libre; WISC: Escala de inteligencia Wechsler para niños.

sensoriales, motoras, emocionales o conductuales entre la descendencia de mujeres hipotiroxinémicas tratadas y no hipotiroxinémicas^(55, 56). Estas mejoras en el desarrollo neurológico infantil se han detectado cuando las madres han recibido dicho tratamiento al comienzo del embarazo, dejando de observarse cuando la administración ha tenido lugar después de la décima semana de gestación^(43, 49). Cuando el tratamiento con levotiroxina (150 µg/día) de mujeres embarazadas con dicha disfunción tiroidea tiene lugar en torno a las 13 semanas de embarazo no se ha observado beneficio alguno para los hijos de estas madres en comparación con los de las madres no tratadas^(16, 32). Cuando la administración de levotiroxina ha tenido lugar a las 17 semanas, las puntuaciones de cociente intelectual (CI) de la descendencia de mujeres suplementadas han sido ligeramente superiores en los niños de 5 años de edad (CI: 94 frente a 91 en el grupo control), pero las diferencias no han mostrado significación estadística. Tampoco se han encontrado diferencias en el desarrollo cognitivo y motor de la descendencia utilizando el método de Bayley, ni en la incidencia de otros efectos adversos, tales como déficit de atención o hiperactividad, o modificaciones de comportamiento⁽⁵⁷⁾.

Discusión

1. Hipotiroxinemia materna y desarrollo de patologías en la descendencia

Disminución del desarrollo cognitivo y psicomotor

En base a los resultados analizados, la hipotiroxinemia materna se ha asociado con una serie de variaciones en el desarrollo neurológico del niño, incluyendo menores puntuaciones de inteligencia, desarrollo verbal, tiempo de reacción, cognición general y rendimiento motor. Además, se ha evidenciado la importancia del momento de la gestación en que aparece dicha disfunción, observándose las consecuencias más drásticas durante el embarazo temprano.

Han sido abundantes los estudios en los que se ha observado un deterioro en el funcionamiento cognitivo y/o motor de los niños cuyas madres han mostrado bajos niveles de T4L durante el primer o segundo trimestre de embarazo, o de forma más general, durante la primera mitad de embarazo. A pesar de que este menor desarrollo infantil no llega a niveles considerados como de retraso según los métodos de análisis empleados, son apreciables menores puntuaciones de IDP (índice de desarrollo psicomotor) y IDM (índice de desarrollo mental), CI, menor capacidad de desarrollo verbal e incluso menor cantidad de materia gris y volumen de la

corteza cerebral^(19, 26, 28, 37, 39). Sólo en dos de los estudios consultados no se ha podido confirmar este menor desarrollo mental y motor^(35, 40) cuando la hipotiroxinemia se manifiesta durante el embarazo temprano. Pop y colaboradores^(25, 26) han mostrado mediante un análisis de regresión lineal la relación directa entre las concentraciones maternas de T4L durante el embarazo temprano y el desarrollo psicomotor y mental infantil, utilizando para ello el método de Bayley previamente mencionado. En él, valores medios de IDM y IDP de 100 (100 ± 16; media ± desviación típica) son considerados normales, siendo una diferencia de 8-16 puntos clínicamente relevante, reflejando una diferencia de 16-32 puntos un atraso (de 2-4 meses y de 3-5 meses a 1 y 2 años de edad, respectivamente) y una de más de 32 puntos un profundo retraso en el desarrollo. Las menores puntuaciones observadas mediante el método de Bayley en los estudios incluidos, de 8,5 ± 2,2 y 8,7 ± 3,3 puntos menos en las escalas motoras y cognitivas respectivamente, han reflejado un retraso de un mes en el desarrollo de la descendencia^(25, 26). Aunque estas diferencias podrían ser apenas perceptibles en torno a los 10 meses de edad, las consecuencias serían importantes si la diferencia persiste en la vida posterior, manteniéndose los valores no obstante dentro de la normalidad.

Por el contrario, los resultados han sido dispares cuando esta disfunción tiroidea se manifiesta a mediados o finales del embarazo. Aunque en la mayoría de los estudios no se ha encontrado relación entre los bajos niveles de T4L maternos y el funcionamiento cognitivo o motor en niños de diferentes edades^(25, 26, 29, 34, 40), Suárez-Rodríguez y colaboradores⁽³⁶⁾ han identificado un peor neurodesarrollo en la descendencia de dichas mujeres. No obstante este último presenta ciertas limitaciones, como la falta de evaluación de algunos de los niños cuyas madres habían sido incluidas en el estudio y la ausencia de medida de la función tiroidea en etapas anteriores del embarazo.

En cuanto a la descripción de la hipotiroxinemia, en algunos de los estudios se ha definido como la presencia de concentraciones normales de TSH combinada con valores de T4L por debajo del percentil 10, mientras que en otros se ha establecido el límite inferior por debajo del percentil 5, del 3 e incluso del 2,5 (Tabla 3). A pesar de que en la actualidad se trata de los métodos más utilizados para evaluar la T4L materna, estos ensayos están sesgados por una serie de factores, como alteraciones fisiológicas en las proteínas transportadoras que llevan a considerables variaciones dependientes del método empleado. Por ello, la ATA ha mostrado la necesidad de establecer intervalos de T4L de referencia específicos de cada método y cada trimestre^(32, 58, 59).

El momento gestacional en el que ha tenido lugar la determinación de la función tiroidea materna tampoco ha sido uniforme, contribuyendo a la heterogeneidad de los resultados observados. Otro factor importante ha sido el momento en el que se ha evaluado el desarrollo neurológico infantil. En torno al 53 % de los estudios han llevado a cabo estos análisis antes de los 30 meses de edad, teniendo lugar alguno de ellos incluso en las primeras semanas de vida de la descendencia⁽²⁸⁾. No obstante, las alteraciones en el funcionamiento neurocognitivo y psicomotor pueden no ser observables en los recién nacidos, bien sea porque las diferencias pueden ser muy pequeñas al nacer o porque el desarrollo de la función cognitiva y motora no pueden ser medidos de forma fiable en individuos de tan corta edad⁽⁶⁰⁾.

Sólo algunos de los estudios incluidos han mostrado evaluaciones de seguimiento infantil en edades posteriores, entre los 5-10 años⁽³⁸⁻⁴²⁾. Estas diferencias metodológicas entre los estudios hacen muy difícil desentrañar los efectos diferenciales del ambiente prenatal y postnatal en el desarrollo cerebral, así como llegar a conclusiones estables. Es por ello que, para obtener resultados totalmente fiables y concluyentes, se necesitarían estudios longitudinales en los que las medidas de la función tiroidea materna se iniciasen durante el embarazo temprano y se evalúase el desarrollo infantil tan pronto como fuera posible después del nacimiento, con un seguimiento regular hasta los 6-12 años de edad⁽²⁶⁾. Además del momento de medida del desarrollo infantil, y en lo que respecta a la heterogeneidad de los estudios, los métodos de análisis del desarrollo infantil son otro de los factores a unificar en futuras investigaciones.

Finalmente, cabe destacar que la asociación entre la T4L materna durante el embarazo y el desarrollo infantil podría estar influenciado por alguna variable de confusión, como la depresión materna, la cual se asocia con peores resultados de desarrollo infantil y es una razón de exclusión de individuos en este tipo de estudios. Otros factores como los datos demográficos de los padres y hábitos de vida maternos tienen especial importancia en el desarrollo infantil y se deberían distribuir de forma uniforme entre los grupos analizados^(26, 61). Sin embargo, en la mayoría de los estudios no se han tenido en cuenta estas variables.

Enfermedades psiquiátricas

A pesar de que la información acerca de las enfermedades psiquiátricas sigue siendo limitada, los datos actualmente disponibles han mostrado una relación entre la hipotiroxinemia materna y una mayor probabilidad de la descendencia de desarrollar algún trastorno de este tipo.

Investigaciones acerca del ADHD han mostrado una relación causal entre la hipotiroxinemia materna precoz y este trastorno. Se ha demostrado que los niños con ADHD presentan anomalías microestructurales en el cuerpo calloso y en las conexiones de materia blanca subyacentes a las cortezas somatosensorial y motora primaria (lóbulo frontal), la cual juega un papel en aspectos del funcionamiento ejecutivo, particularmente atención^(27, 45). Los bajos niveles de T4L durante el embarazo temprano se relacionan con errores en el proceso de mielinización y en la formación del cuerpo calloso fetal observándose, gracias a estudios de neuroimagen, un menor genu (parte anterior del cuerpo calloso) y un mayor esplenio (parte posterior) en la descendencia⁽⁶²⁾. Ésta parece ser la explicación que subyace a la relación entre la hipotiroxinemia y este trastorno psiquiátrico.

Las probabilidades de tener descendientes autistas también se han visto aumentadas cuando las mujeres presentan hipotiroxinemia severa el primer trimestre de embarazo^(18, 44). Neuropatológicamente, el autismo se debe principalmente a un defecto de la neurogénesis y de la migración neuronal que causa patrones corticales laminares anormales, recuentos neuronales excesivos, displasia cortical focal e inmadurez celular^(63, 64). En los seres humanos, las neuronas corticales migran de las regiones ventriculares entre las semanas 8 y 24 de la gestación, siendo dicho proceso dependiente de importantes vías de señalización, como la vía *reelin-DAB1*. Este sistema de señalización es dependiente de las hormonas tiroideas y se ha demostrado que las anomalías neuropatológicas del autismo podrían explicarse por la interrupción del mismo debido a la hipotiroxinemia materna temprana, pues la disponibilidad de T4L para los tejidos embrionarios y fetales depende de la circulación materna de T4L. La asociación de hipotiroxinemia materna en el inicio del embarazo con un aumento significativo en el riesgo de los síntomas autistas es concordante con los datos clínicos, neuropatológicos, moleculares, genéticos y experimentales sobre el autismo^(44, 65).

En cuanto a la esquizofrenia, también se ha encontrado asociación entre la hipotiroxinemia materna temprana y el aumento de probabilidades de aparición de esta enfermedad psiquiátrica en la descendencia. Debido a que la esquizofrenia está ligada a un neurodesarrollo interrumpido y un deterioro de la función cognitiva, parece lógica su asociación con la hipotiroxinemia materna durante la gestación temprana hasta mediados de la gestación⁽⁴⁶⁾. Esto se ha visto apoyado por estudios llevados a cabo con roedores, en los que se ha observado que la hipotiroxinemia provoca errores en el desarrollo cerebral fetal como la distribución anormal de neuronas en el hipocampo de la descendencia, muy relevante en el caso de la esquizofrenia, pues se han

documentado anomalías morfológicas y funcionales del hipocampo en pacientes con dicho trastorno (46, 66).

2. Efecto de la suplementación materna de yodo y del tratamiento con tiroxina sintética en el desarrollo cognitivo y psicomotor de la descendencia

La información recogida en el presente trabajo proporciona evidencia de que los niveles bajos de tiroxina materna durante la primera mitad de gestación se asocian con un menor desarrollo cognitivo y motor de los niños. Aunque el deterioro mental atribuido a estos niños no suele ser tan severo como el de los niños con hipotiroidismo congénito, el número de ellos con riesgo de déficit de desarrollo neurológico es 150-200 veces mayor que la de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito (63).

Para evitar esta situación, es necesario un aumento de los niveles séricos de tiroxina maternos en el embarazo temprano, por lo que la principal medida a adoptar sería garantizar un aporte adecuado de yodo a las mujeres embarazadas, especialmente en aquellas zonas que presentan un déficit del mismo. Para ello se debería recurrir a un programa nutricional con sal yodada, ya establecido en muchas regiones afectadas por la deficiencia de yodo y que hoy en día son yodo suficientes. Este sistema ha evidenciado una disminución en el número de pacientes con hipotiroxinemia, y un mejor desarrollo neurológico de la descendencia, pero a pesar de que se trata de la forma más rentable de administración de yodo y de mejora de la cognición, en algunas zonas la yodación de la sal puede no ser práctica para el control de la deficiencia de este nutriente, al menos a corto plazo, siendo necesaria una administración diaria de suplementos yodados, como IK (6, 67). Los resultados de Velasco y colaboradores (68) muestran la presencia de una asociación positiva entre TSH y T4L en el momento del parto, que puede ser modulada por la cantidad de yodo consumida por la madre durante el embarazo. Los estudios llevados a cabo en diferentes áreas geográficas han mostrado mejoras en el desarrollo infantil cuando la suplementación se inicia el primer trimestre de embarazo (13, 49, 50), variando las concentraciones suministradas en función de la deficiencia de yodo del lugar de referencia. A pesar de que se han observado ciertas limitaciones en dichos ensayos, como el bajo número de participantes, las diferentes concentraciones de T4L entre los grupos o las diferentes edades de medida del desarrollo infantil, la WHO recomienda el uso de suplementos de yodo diarios (IK entre 150-200 µg/día, en función de la región) en la dieta de las mujeres embarazadas en áreas con deficiencia leve o moderada o en zonas donde no se ha demostrado que la yodación de sal está implantada desde al menos dos años

antes del embarazo. De esta forma se asegura una ingesta diaria de 250 µg de dicho nutriente, necesaria para el correcto desarrollo fetal (49). Los efectos beneficiosos de la suplementación yodada en población gestante con déficit de yodo moderado superan ampliamente los posibles efectos negativos de dicha medida sobre la salud maternofetal, escasamente reseñados en la literatura científica universal (69, 70).

La hipotoxinemia aparece con importante frecuencia incluso en áreas consideradas suficientes en yodo, siendo la etiología de la disfunción diferente, por lo que la sal yodada o el consumo de suplementos yodados no serían medidas útiles para prevenir dicho trastorno. La administración de levotiroxina como tratamiento de la hipotiroxinemia materna ha mostrado importantes mejoras en la descendencia cuando se inicia en etapas tempranas del embarazo (24, 29, 32), dejando de observarse cuando el inicio de la suplementación ha tenido lugar después de la décima semana de gestación (24, 29). Sin embargo, la información respecto a este tratamiento aún es escasa y algunos de los estudios revisados han mostrado ciertas limitaciones, como la falta de comparación entre niños de madres hipotiroxinémicas suplementadas durante el embarazo con niños de madres con disfunción tiroidea que no recibieron tratamiento. En base a la información disponible, algunas asociaciones como la ETA recogen que el tratamiento con levotiroxina podría considerarse en caso de hipotiroxinemia materna en el primer trimestre de embarazo, mientras que si la hipotiroxinemia se manifiesta en el segundo o tercer trimestre de embarazo no se recomienda (16, 18, 50). Sin embargo, otras asociaciones como la ATA no aconsejan dicho tratamiento en base a la falta de evidencia sólida acerca del beneficio del mismo. Estas diferencias se deben a que aún es un tema que plantea gran controversia puesto que los resultados no son concluyentes a favor o en contra de si es necesario y cuándo se debería iniciar el tratamiento (14, 32).

Para concluir podemos destacar que se ha progresado en el conocimiento de la hipotiroxinemia gestacional en los últimos años, observándose una importante asociación entre los niveles bajos de T4L durante las etapas críticas del neurodesarrollo fetal y ciertas anomalías neurocognitivas en la descendencia, además de un aumento significativo del riesgo de perfiles autistas, hiperactivos y esquizofrénicos. Aunque la deficiencia de yodo es el principal factor causal de la hipotiroxinemia, su etiología no está completamente definida, observándose una prevalencia importante en áreas yodo suficientes. Por ello, con el objetivo de asegurar una ingesta adecuada de yodo y así disminuir el número de gestantes afectadas, se aconseja la implantación de programas universales de yodación de sal y/o la administración diaria de suplementos yodados,

desaconsejándose el uso de levotiroxina en el tratamiento de dicha disfunción durante el embarazo temprano debido a la falta de información concluyente sobre su viabilidad.

Conceptos clave

Existe una asociación entre la hipotroxinemia materna durante las etapas críticas del neurodesarrollo fetal y un menor desarrollo cognitivo y motor en la descendencia.

Estudios apuntan a una relación entre la hipotroxinemia gestacional y un aumento significativo del riesgo de perfiles autistas, hiperactivos y esquizofrénicos en la descendencia.

A pesar de que la falta de yodo es el principal factor causal de la hipotroxinemia, su etiología es variada pues se manifiesta durante el embarazo en mujeres que habitan en áreas geográficas yodo suficientes.

Serían necesarias mejoras evidentes con programas universales de yodación de sal y/o administración de suplementos de yodo diarios en regiones deficientes en dicho nutriente.

Hay un aparente efecto positivo en el tratamiento de la hipotroxinemia materna con levotiroxina cuando la administración tiene lugar en las primeras semanas de embarazo.

Conflictos de intereses

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

Referencias Bibliográficas

1. Berbel P, Obregón MJ, Bernal J, Rey FE, de Escobar GM. Iodine supplementation during pregnancy: A public health challenge. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 338-43.
2. Dunn J. Seven deadly sins in confronting endemic iodine deficiency, and how to avoid them. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1332-5.
3. De Benoist B, Andersson M, Egli IM, El Bahi T, Allen H, editors. Iodine status worldwide WHO global database on iodine deficiency. Ginebra: World Health Organization, Department of Nutrition for Health and Development; 2004.
4. De Benoist B, McLean E, Anderson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007: Global progress since 2003. *Food Nutr Bull* 2008; 29: 195-202.
5. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30: 376-408.
6. Andersen SL, Laurberg P. Iodine Supplementation in Pregnancy and the Dilemma of Ambiguous Recommendations. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 35-43.
7. Díez JJ, Iglesias P, Donnay S. Disfunción tiroidea y embarazo. *Med Clin* 2015; 145: 344-49.
8. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 25-37.
9. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, María J et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Endocrinol Nutr* 2012; 59: 547-60.
10. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Enfermedad tiroidea y gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2015; 58: 101-11.
11. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081-125.
12. Torres MT, Francés L, Vila L, Manresa JM, Falguera G, Prieto G, et al. Iodine nutritional status of women in their first trimester of pregnancy in Catalonia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 249.
13. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511-19.
14. Caron P. Neurocognitive outcomes of children secondary to mild iodine deficiency in pregnant women. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76: 248-52.
15. Furnica RM, Lazarus JH, Gruson D, Daumerie C. Update on a new controversy in endocrinology: Isolated maternal hypothyroxinemia. *J Endocrinol Invest* 2015; 38:117-23.
16. Lazarus J, Brown R, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2016; 7: 1-10.

- ment of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76-94.
17. Dosiou C, Medici M. Management of Endocrine Disease: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: 21-38.
 18. Skeaff S. Iodine deficiency in pregnancy: The effect on Neurodevelopment in the child. *Nutrients* 2011; 3: 265-73.
 19. Williams GR. Neurodevelopmental and Neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 784-94.
 20. Zhou S, Anderson A, Gibson R, Makrides M. Effect of iodine supplementation in pregnancy on child development and other clinical outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1241-54.
 21. Porterfield SP. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development--current perspectives. *Endocr Rev* 1993; 14: 94-106.
 22. Sánchez-Meca J. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Aula Abierta* 2010; 38: 53-63.
 23. Trumpff C, De Schepper J, Tafforeau J, Van Oyen H, Vanderfaeillie J, Vandevijvere S. Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: A review. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27: 174- 83.
 24. Man EB, Brown JF, Serunian SA. Maternal hypothyroxinemia: Psychoneurological deficits of progeny. *Ann Clin Lab Sci* 1991; 21: 227-39.
 25. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 149-55.
 26. Pop VJ, Brouwers E, Vader H, Vulsma T, van Baar A, de Vijlder J. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 282-88.
 27. Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: A possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6054-60.
 28. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006; 117: 161-7.
 29. Kasatkina ÉP, Samsonova LN, Ivakhnenko VN, Ibragimova GV, Ryabykh AV, Naumenko LL, et al. Gestational hypothyroxinemia and cognitive function in offspring. *Neurosci Behav Physiol* 2006; 36: 619-24.
 30. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511-19.
 31. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 72: 825-9.
 32. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, Ghassabian A, Schmidt HG, Visser TJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4227-34.
 33. Costeira M, Oliveira P, Santos N, Ares S, Saenz-Rico B, de Escobar G, et al. Psychomotor Development of Children from an Iodine-Deficient Region. *J Pediatr* 2011; 159: 447-53.
 34. Chevrier J, Harley KG, Kogut K, Holland N, Johnson C, Eskenazi, B. Maternal Thyroid Function during the Second Half of Pregnancy and Child Neurodevelopment at 6, 12, 24, and 60 Months of Age. *J Thyroid Res* 2011; 2011: 1-13.
 35. Craig WY, Allan WC, Kloza EM, Pulkkinen AJ, Waisbren S, Spratt DI, et al. Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 22-8.
 36. Suárez-Rodríguez M, Azcona-San Julián C, Alzina de Aguilar V. Hypothyroxinemia during pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Int J Dev Neurosci* 2012; 30: 435-8.
 37. Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Forns J, García-Estebar R, et al.

- Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology* 2013; 24: 150-7.
38. Finken MJ, van Eijnsden M, Loomans EM, Vrijkotte TG, Rotteveel J. Maternal hypothyroxinemia in early pregnancy predicts reduced performance in reaction time tests in 5- to 6-year-old offspring. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1417-26.
 39. Ghassabian A, El Marroun H, Peeters RP, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC et al. Downstream effects of maternal hypothyroxinemia in early pregnancy: Nonverbal IQ and brain morphology in school-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2383-90.
 40. Grau G, Aguayo A, Vela A, Aniel-Quiroga A, Espada M, Miranda G, et al. Normal intellectual development in children born from women with hypothyroxinemia during their pregnancy. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 31: 18-24.
 41. Päkkilä F, Männistö T, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, et al. Maternal and child's thyroid function and child's intellect and scholastic performance. *Thyroid* 2015; 25: 1363-74.
 42. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 35-43.
 43. Muñoz M. Hypothyroxinemia in Pregnancy is Related with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. InTech. 2012 Feb: 57-68.
 44. Román GC, Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Jaddoe VW, Hofman A, de Rijke YB, et al. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk. *Ann Neurol* 2013; 74: 733-42.
 45. Modesto T, Tiemeier H, Peeters RP, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, et al. Maternal mild thyroid hormone insufficiency in early pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 838-45.
 46. Gyllenberg D, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomaki S, McKeague IW, Brown AS. Hypothyroxinemia during gestation and offspring schizophrenia in a national birth cohort. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 962-70.
 47. Oostenbroek M, Kersten R, Tros B, Kunst A, Vrijkotte T, Finken M. Maternal hypothyroxinaemia in early pregnancy and problem behavior in 5-year-old offspring. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 81: 29-35.
 48. Patrick L. Iodine: deficiency and therapeutic considerations. *Altern Med Rev* 2008; 13: 116-27.
 49. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García-Fuentes E, Sánchez-Muñoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3234-41.
 50. Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, Mancuso A, De Vivo A, Alibrandi A, et al. Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 762-8.
 51. Moleti M, Trimarchi F, Tortorella G, Candia Longo A, Giorgianni G, Sturniolo G, et al. Effects of Maternal Iodine Nutrition and Thyroid Status on Cognitive Development in Offspring: A Pilot Study. *Thyroid* 2016; 26: 296-305.
 52. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martin E, Linares F, Cardona I, López-Ojeda J, Pacheco M, González-Romero S, Garriga MJ, Velasco I, Santiago P, García-Fuentes E. Iodine intakes of 100-300 µg/d do not modify thyroid function and have modest anti-inflammatory effects. *Br J Nutr* 2011; 105: 1783-1790.
 53. García-Fuentes E, Gallo M, García L, Prieto S, Alcaide-Torres J, Santiago P, Velasco I, Soriguer F. Amniotic fluid iodine concentrations do not vary in pregnant women with varying iodine intake. *Br J Nutr* 2008; 99: 1178-1181.
 54. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodriguez A, Berrio M, Gutierrez-Repiso C, Carreira M, Moreno A, García-Fuentes E, Soriguer F. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *Br J Nutr* 2013; 110: 831-839.
 55. Abalovich MS. Fisiología tiroidea y embarazo. Aspectos maternos, placentarios y fetales. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2003; 40: 23-31.
 56. Epstein FH, Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072-78.

57. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med* 2017; 376: 815-25.
58. Bergoglio LM, Mestman JH. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. *Acta Bioquim Clin L* 2006; 40: 399-418.
59. Negro R, Soldin O, Obregon MJ, Stagnaro-Green A. Hypothyroxinemia and pregnancy. *Endocr Pract* 2011; 17: 422-9.
60. Moog N, Entringer S, Heim C, Wadhwa P, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience* 2017; 342: 68-100.
61. Murray L, Fiori-Cowley A, Hooper R, Cooper P. The impact of postnatal depression and associated adversity on early mother-infant interactions and later infant outcome. *Child Dev* 1996; 67: 2512-26.
62. Samadi ASJ, Rovet JF. Children born to women with hypothyroidism during pregnancy show abnormal corpus callosum development. *Thyroid* 2013; 23: 115-21.
63. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco J, del Carmen Arufe M, Escobar del Rey F, Berbel P. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest* 2003; 111: 1073-82.
64. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, Imaki H, Wegiel J, Marchi E, et al. The neuropathology of autism: Defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 755-70.
65. Alvarez-Dolado M, Ruiz M, Del Río JA, Alcántara S, Burgaya F, Sheldon M et al. Thyroid Hormone Regulates reelin and dab1 Expression During Brain Development. *J Neurosci* 1999; 19: 6979-93.
66. Harrison PJ. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174: 151-62.
67. Andersson M, De Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation WHO Secretariat on behalf of the participants to the Consultation. *Public Health Nutr* 2007; 10: 1606-11.
68. Velasco I, Martín J, Gallego M, Gutiérrez-Repiño C, Santiago P, López-Siguero JP, Mesa EG, Peral JH, Pérez V, García-Fuentes E, Soriguer F. Maternal-fetal thyroid function at the time of birth and its relation with iodine intake. *Thyroid* 2013; 23: 1619-1626.
69. Donnay S, Arena J, Lucas A, Velasco I, Ares S. Working Group on Disorders Related to Iodine Deficiency and Thyroid Dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Iodine supplementation during pregnancy and lactation. Position statement of the working group on disorders related to iodine deficiency and thyroid dysfunction of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol Nutr* 2014; 61: 27-34.
70. Velasco I, Santiago P, Anarte MT, Soriguer F. Safety of iodine supplementation during pregnancy in mild-to-moderate iodine deficient areas. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 565-566.

Mutaciones en la succinato deshidrogenasa como causa de paraganglioma/feocromocitoma en la edad pediátrica

Succinate dehydrogenase gene mutation as a cause of paraganglioma/pheochromocytoma in children

Rumyana Rosenova Ivanova, Carmen De Mingo Alemany, Francisca Moreno Maciá, Sara León Cariñena, María Ángeles Maciá Escriche

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Resumen

Los Paragangliomas/Feocromocitomas (PG/FC) son tumores neuroendocrinos de localización adrenal, ganglios simpáticos y parasimpáticos. Pueden ser esporádicos o asociarse a síndromes hereditarios familiares. La presentación familiar asociada a mutación en las subunidades de la succinato deshidrogenasa (SDH), incluye 5 síndromes de paraganglioma familiar (PGL 1-5). Presentamos el caso de una paciente de 10 años afecta de FC suprarrenal izquierdo, en cuyo estudio extendido hemos detectado que es portadora de una mutación en la subunidad B de la SDH, siendo la paciente el caso índice en la familia. Posteriormente hemos revisado otros 6 casos portadores de mutaciones en la SDH, que no han sido el caso índice en la familia, siendo diagnosticados de ser portadores a través de estudios familiares. En el seguimiento de estos 6 niños, 2 han desarrollado tumores neuroendocrinos (PG /FC) hasta la actualidad. La identificación precoz de portadores de mutaciones en el complejo SDH-mitocondrial en pacientes afectos de PG/FC y sus familiares, es un procedimiento clave para orientar su manejo y tratamiento precoz.

Palabras clave: Succinato deshidrogenasa (SDH), paraganglioma (PG), feocromocitoma (FC), catecolaminas, metanefrinas

Abstract

Paragangliomas/Pheochromocytomas (PGL/PCC) are neuroendocrine tumors located in the sympathetic and parasympathetic ganglia and adrenal glands. They can be either sporadic or associated with hereditary syndromes. The hereditary forms associated with mutations in genes for succinate dehydrogenase (SDH) subunits include 5 syndromes of familial paraganglioma (PGL 1-5). We present the case of a 10-year-old patient affected by left adrenal PCC, in whom we found that she was carrier of a mutation in the gene for the B subunit of SDH, the patient being the index case in the family. Subsequently we have reviewed 6 other cases of carriers of mutations in the SDH gene, who have not been the index case in the family and were diagnosed as carriers through family screening. In the follow-up of these 6 children, 2 have developed neuroendocrine tumors (PGL/PCC) to date. Early detection of carriers of mutations in the SDH-mitochondrial complex genes in patients and family members of patients affected by PGL/PCC, is key for their management and early treatment.

Key Words: Succinate dehydrogenase (SDH), paraganglioma (PGL), pheochromocytoma (PCC), catecholamines, metanephrenes

Correspondencia:

Rumyana Rosenova Ivanova
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Av. Primado Reig 143, 12A, 46020, Valencia
Tel: 658242264
E-mail: ruminova.ri@gmail.com
E-mail: rumi-99@hotmail.com

Introducción

El complejo SDH-mitocondrial está implicado tanto como enzima en el ciclo de Krebs, como en la transferencia de electrones y metabolismo oxidativo de la cadena respiratoria¹. Las distintas subunidades de la SDH (A, B, C, D) son codificadas por 4 genes^{2,3,4,5,6} (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*), y un quinto gen⁷ (*SDHAF2* o *SDH5*) que codifica la proteína necesaria para la flavinación de la subunidad A, son conocidos como *SDHx*⁸ y relacionados con la supresión tumoral. La presentación familiar de mutaciones en SDH incluye 5 síndromes de paraganglioma familiar (PGL1-5) de transmisión autosómica dominante y penetrancia variable^{9,10}. La clínica depende de la localización, si son secretores y el grado de malignidad^{11,12,13} que, a su vez, depende de la presencia o no de metástasis, dado que la anatomía patológica de los feocromocitomas benignos y malignos es similar. Es fundamental conocer la existencia de antecedentes familiares¹⁴, la localización y la presentación clínica.

Caso clínico

Presentamos una paciente mujer de 10 años de edad sin antecedentes personales de interés. Como único antecedente familiar refirió neoplasia maligna de pulmón en el abuelo materno. La paciente consultó en urgencias por clínica de fiebre hasta 39°C, de pocas horas de evolución, asociado a dolor abdominal, episodio presincopal con mareo no rotatorio, visión borrosa y alucinaciones visuales. Tres días antes había acudido para valoración en atención primaria por dolor abdominal y, tras no haberse encontrado hallazgos exploratorios de alarma, había sido dada de alta a domicilio. En la exploración inicial realizada en urgencias se detectó hipertensión arterial (HTA) por lo que se decidió ingreso para estudio. Los valores iniciales de tensión arterial (TA) fueron oscilando entre 135-137/83-85mmHg, aunque se constataron durante el ingreso valores de hasta 150/90 mmHg. Se realizó un estudio inicial con analítica completa con hemograma, bioquímica y hemostasia, en la que únicamente destacó VSG (velocidad de sedimentación globular) de 34 mm, y una gran masa en la ecografía abdominal (91x 81x 77 mm) de localización suprarrenal izquierda, homogénea, con vasos en su interior. Tras los hallazgos, la paciente fue trasladada para ingreso en oncología pediátrica del hospital terciario de referencia para completar estudio e iniciar tratamiento.

Se completó el estudio con RM abdominal que confirmó la presencia de una masa suprarrenal izquierda (Figura 1), con amplio centro necrótico y captación de contraste periférico. En la mIBG se objetivó un depósito de actividad anormal de gran tamaño

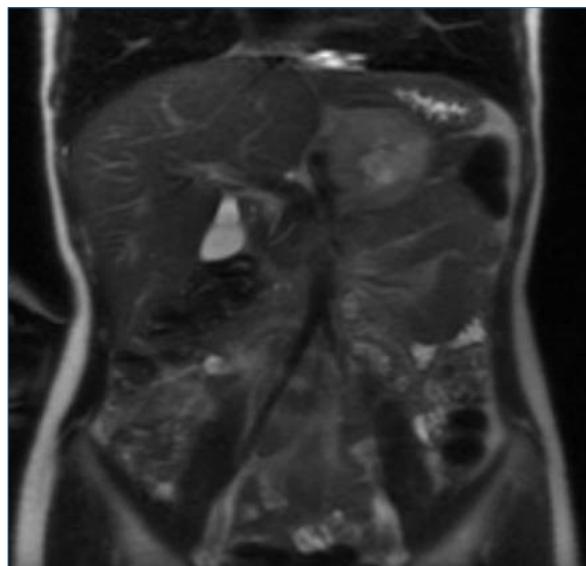


Figura 1. RM abdominal. Gran lesión tumoral de 80x56x75mm de diámetro anteroposterior, transversal y craneocaudal, respectivamente, en localización suprarrenal izquierda. Lesión muy heterogénea con importante vascularización macroscópica en la que predomina el componente sólido periférico con zona necrótica central. Desplaza y comprime las estructuras adyacentes, sin signos de infiltración de las mismas. No hay lesiones hepáticas ni gánigos patológicos.

con aspecto de "rosquilla" en el área suprarrenal izquierda (Figura 2), una gran hepatomegalia, no afectación ganglionar, ósea ni de médula ósea. La ecografía tiroidea fue normal. Las catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas se detectaron elevadas (Normetanefrina 3.743,6 mcg/ 24h y 3 metoxitiramina 19.774,4 mcg/24h). Se realizó estudio con MAPA (Monitorización ambulatoria de la tensión arterial) en la que se objetivó hipertensión arterial sistólica y diastólica tanto diurna como nocturna. El estudio cardiológico mostró hipertrofia ventricular izquierda secundaria a la HTA. Se solicitó estudio genético dirigido al estudio de feocromocitoma (*SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *VHL*, *RET*, *NF1*). En el rastreo de mutaciones realizado en el gen *SDHB* según los métodos de secuenciación y de MLPA se detectó la variante c.6433CG del intrón 6 del gen *SDHB*, considerada como variante de efecto desconocido y cuya repercusión clínica, de momento, no está establecida.

El segundo día de ingreso se inició tratamiento con fenoxibenzamina a dosis de 0,2 mg/kg/día con aumento progresivo de la dosis hasta 0,9 mg/kg/día. Se asoció tratamiento con propranolol 14 días después a dosis de 0,5 mg/kg/día, obteniendo un adecuado control de la TA. Se realizó exéresis tumoral completa a los 29 días tras el diagnóstico y, en el momento de la cirugía, no se apreciaron signos de

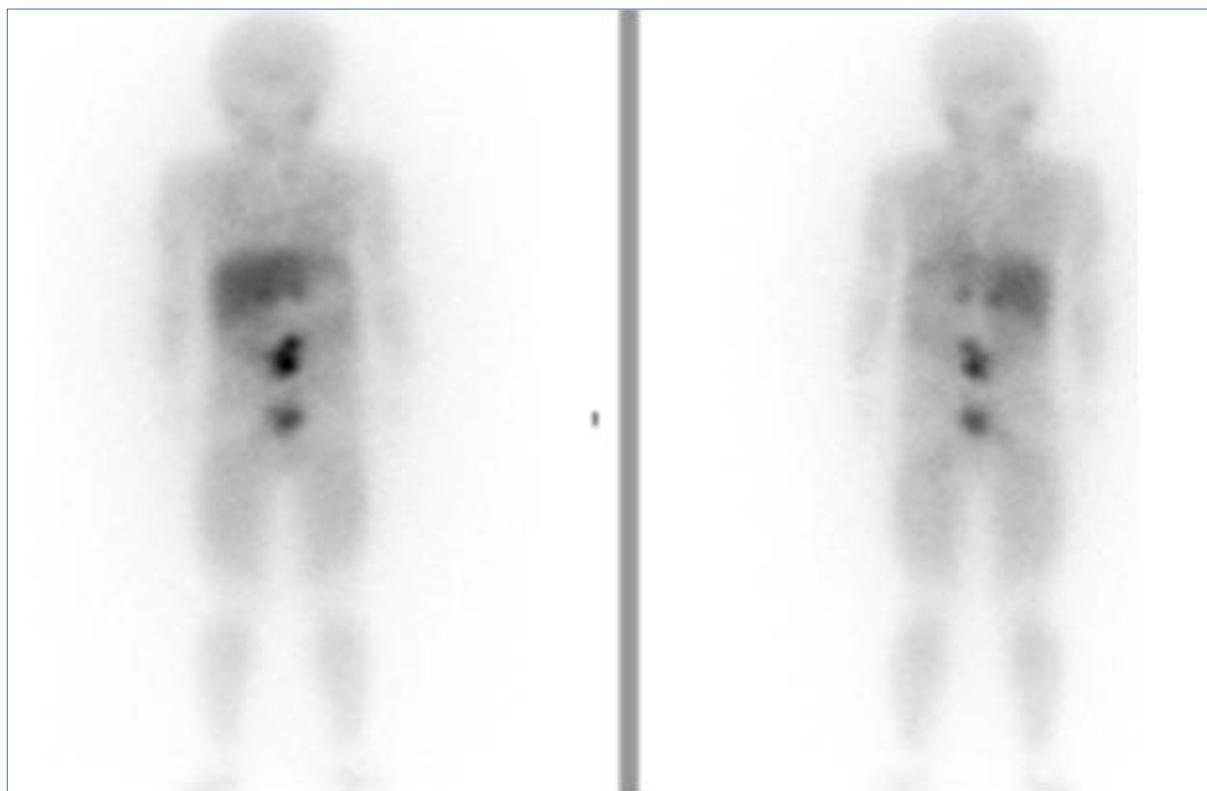


Figura 2. mIBG. Se objetiva depósito de actividad anormal de gran tamaño en hipocondrio izquierdo, tratándose de tumor cromafín. Gran hepatomegalia. No afectación ganglionar, ósea ni de médula ósea.

metástasis. No se presentaron complicaciones durante la intervención ni postoperatorias. Tras la resección tumoral, las cifras de TA se normalizaron y no precisó tratamiento antihipertensivo. El filtrado glomerular se mantuvo normal en todo momento.

En la anatomía patológica se informó de tumoración encapsulada constituida por células tumorales dispuestas en nidos bien delimitados, separados entre sí por un estroma fino fibrovascular; las células presentaron núcleos redondos u ovalados, pleomórficos y unos nucléolos prominentes, citoplasmas amplios, eosinófilos y granulares. Inmunohistoquímicamente eran células reactivas a cromogranina, sinaptofisina y enolasa, negativas a CEA (antígeno carcinoembionario). Con la técnica de pS100 se observó la presencia de células sustentaculares. No presentó infiltración vascular ni capsular.

Durante su seguimiento en los 3 años posteriores a la cirugía, la paciente permaneció asintomática, con TA normal. La RM cervico-tóraco-abdominal fue normal y las catecolaminas y metanefrinas en orina se mantuvieron normales en controles seriados. La gran hepatomegalia descrita en mIBG no se confirmó en estudios con RM abdominales durante el seguimiento posterior.

En controles cardiológicos posteriores se objetivó la resolución de la hipertrofia ventricular izquierda.

Posteriormente se revisó la evolución de otros 6 casos de niños en nuestro hospital, que no fueron familiares de la paciente. Dichos pacientes fueron diagnosticados de ser portadores de mutación en la SDH a través del estudio de familiares afectos. Fueron pacientes diagnosticados con edad comprendida entre 4 y 11 años. Dos de ellos desarrollaron enfermedad, un PG retroperitoneal y un FC suprarrenal izquierdo, ambos fueron intervenidos. Ambos tuvieron captación positiva en la mIBG. Los datos clínicos de estos 6 casos se reflejan en la Tabla 1.

Discusión y conclusiones

Presentamos el caso de una paciente afecta de feocromocitoma sin antecedentes familiares que fue el caso índice en la familia. Por el patrón de catecolaminas y metanefrinas secretado se pensó que probablemente fuera debido a una mutación en las subunidades B o D de la SDH¹⁵. Por su tamaño y agresividad en la presentación se sospechó que posiblemente se trataba de un feocromocitoma maligno. La anatomía patológica de los feocromocitomas benignos y malignos es similar, sólo la presencia de metástasis indica su malignidad^{16,17,18}.

El estudio bioquímico adecuado es muy importante para el diagnóstico y manejo de los FC/PG. La de-

Tabla 1. Casos positivos para mutación en la SDH entre los años 2014-2017

	Paciente	Gen	Tumor	Caso índice en la familia de cada paciente	Síntoma inicial	Catecolaminas/Metanefrinas en orina de 24h
1	V 4 años	SDHB	No tumor	Hermano 15 años con FC SR derecho productor de catecolaminas, debut con IAM. Clínica previa de sudoración y cefaleas	Asintomático	Negativas
2*	V 10 años	SDHB	No tumor	Abuelo materno PG cervical	Asintomático	Negativas
3*	M 8 años	SDHB	No tumor	Abuelo materno PG cervical	Asintomático	Negativas
4*	M 14 años	SDHB	FC SR Izquierdo	Abuelo materno PG cervical	Cefalea e HTA	Negativas
5	M 9 años	SDHD	No tumor	Padre debut a los 40 años FC y glomus yugular	Asintomático	Negativas
6	V 11 años	SDHB	PG retroperitoneal	Tía abuela paterna PG abdominal	Alteración de la motilidad esofágica, caquexia	Negativas

*Los pacientes 2,3 4 son hermanos. Los pacientes restantes reflejados en la tabla, no tienen relación familiar entre sí, ni con la paciente del caso clínico. M (mujer), V (varón), FC (feocromocitoma), PG (paraganglioma), SR (suprarrenal), IAM (infarto agudo de miocardio), SDH (succinato deshidrogenasa).

terminación del perfil bioquímico (adrenérgico para pacientes con secreción predominante de adrenalina/metanefrina, noradrenérgico para pacientes con secreción predominante de noradrenalina/normetanefrina y dopamínergico para pacientes con predominio de dopamina/methoxitiramina) puede ser una guía importante para la orientación del estudio genético en ausencia de historia familiar, además de ser marcadores bioquímicos de respuesta al tratamiento y para el seguimiento posterior. Así, las mutaciones en la SDH, en caso de ser secretoras, son de perfil más frecuentemente noradrenérgico y/o dopamínergico¹⁵.

Las mutaciones en SDH son causa rara de PG/FC en la infancia. Su estudio es fundamental en todos los pacientes con PG/FC. El diagnóstico molecular de los niños con PG/FC, sobre todo si existe historia familiar¹⁰, es esencial para la evaluación, diagnóstico y manejo de los pacientes, ya que la predisposición genética es clara.

Aunque existen marcadores histológicos, ninguno es indicativo de malignidad, siendo la única prueba concluyente de malignidad la presencia de metástasis a distancia, pudiendo aparecer años después de la ablación tumoral^{16,17,18}.

El conocimiento de la presencia de mutaciones¹⁹ que predisponen a feocromocitoma maligno obliga a un tratamiento intensivo y a un seguimiento clínico muy estrecho de los pacientes.

Conflictos de intereses

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

Referencias Bibliográficas

- Gottlieb I, Tomlinson P. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(11): 857-66.
- Burnichon N, Brière JJ, Libé R, Vescovo L, Rivière J, Tissier F et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010; 19(15):3011-20.
- Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, Van Gessel B, Oudijk L et al. SDHA inmunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):E1472-6.
- Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 2000; 26(3):268-70.
- Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E et al. Gene Mutations in the succinato dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to fami-

- lial paraganglioma. Am J Hum Genet 2001; 69(1):49-54.
6. Astuti D, Hart-Holden N, Latif F, Laloo F, Black GC, Lim C et al. Genetic analysis of complex II subunits SDHD, SDHB and SDHC in paraganglioma and pheochromocytoma susceptibility. Clin Endocrinol 2003; 59(6):728-33.
7. Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley JP, Kunst H et al. SDH5, a gene required for flavination of succinato dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. Science 2009; 325(5944):1139-42.
8. Timmers HJ, Gimenez-Roqueplo AP, Mannelli M, Pacak K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. Endocr Relat Cancer 2009; 16(2):391-400.
9. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(3):827-36.
10. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. Endocr Relat Cancer 2011; 18(6):253-76.
11. Lenders JW, Eisnerfer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. Lancet 2005; 366(9486): 665-75.
12. Plouin PF, Doulet P, Tuaye A, Ducrocq MB, Menard J. Screening for phaeochromocytoma: In which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with phaeochromocytoma. Nouv Presse Med 1981; 10(11): 869-72.
13. Papaspyprou K, Mawes T, Rossmann H, Fottner C, Schneider-Raetzke B, Bartsch O et al. Head and neck paragangliomas: report of 175 patients (1989-2010). Head Neck 2012; 34(5):632-7.
14. Young WF Jr, Abboud AL. Editorial: paraganglioma—all in the family. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(3):790-2.
15. Martucci, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: Diagnosis, Genetics, Management and Treatment. Curr Probl Cancer 2014; 38(1):7-41.
16. Tischler AS. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. Arch Pathol Lab Med 2008; 132(8):1272-84.
17. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM, Lack EE. Histopathology of benign versus malignant sympathetic paragangliomas: features. Hum Pathol 1990; 21(11):1168-80.
18. Pacak K, Wimalawansa SJ. Pheochromocytoma and paraganglioma. Endocr Pract 2015; 21(4):406-12.
19. Maignan A, Guerin C, Julliard V, Paladino NC, Kim E, Roche P et al. Implications of SDHB genetic testing in patients with sporadic pheochromocytoma. Langerbecks Arch Surg 2017; 402(5):787-98.

Hallux valgus como signo guía en el diagnóstico de talla baja

Hallux valgus as a key sign in the diagnosis of short stature

Lucía Torres Aguilar, Inés Mulero Collantes, María Juncal Mena Huarte, Carla Escribano García, Carlos Alcalde Martín, Ramón Cancho Candela

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

Resumen

Introducción: Dentro del hipocrecimiento de origen genético se encuentran los síndromes dismórficos, cuya importancia diagnóstica radica en poder realizar una adecuada orientación terapéutica y pronóstica, así como en poder ofrecer adecuado consejo genético. **Caso clínico:** Presentamos el caso de una paciente de 6 años de edad, en estudio por talla baja. En ella se descubrió una alteración patogénica en el cromosoma 11, asociada al Síndrome de Jacobsen, tras solicitarse un estudio genético al haberse objetivado en la exploración deformidades óseas poco características de esta edad como por ejemplo, hallux valgus. A la exploración presentaba rasgos dismórficos (leve trigonocefalia, hipertelorismo, angioma plano frontal, depresión subxifoidea, angioma en la cara anterior de cuello, pliegue palmar único en mano derecha, clinodactilia de 5º dedos, hallux valgus bilateral) que llevaron a la realización de un estudio genético (CGH-Array) en el que se objetivó la delección patogénica responsable del síndrome de Jacobsen (del 11q24.2q25 de 9,58 megabases). **Conclusiones:** Una de las partes

más importantes dentro del estudio de los pacientes con talla baja es realizar un adecuado estudio genético para poder determinar si existe alguna alteración genética que explique la sintomatología y, de esta forma, realizar un adecuado seguimiento, generalmente multidisciplinar, con orientación pronóstica y terapéutica.

Palabras clave: Talla baja, Hallux valgus, síndrome de Jacobsen, delección 11q

Abstract

Introduction: Growth retardation of genetic origin includes many dysmorphic syndromes, which diagnostic importance lies in being able to perform an adequate therapeutic and prognostic orientation, as well as being able to offer genetic counseling. **Clinical case:** We present the case of a 6-year-old female patient in study for growth retardation in whom a pathogenic alteration in chromosome 11, associated with Jacobsen's syndrome was discovered. The genetic study was requested after physical deformities infrequent at that age were seen in the physical examination, such as hallux valgus. Dysmorphic features (mild trigonocephaly, hypertelorism, frontal plane angioma, subxyphoid depression, anterior cervical angioma, single transverse palmar crease in the right hand, fifth finger clinodactyly, bilateral hallux valgus) were observed in the exploration that led to the genetic study (CGH-Array) in which the pathogenic deletion responsible for Jacobsen's syndrome was observed (del 11q24.2q25 of 9.58

Correspondencia:

Lucía Torres Aguilar
Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Río Hortega
Calle Dulzaina, 2, 47012, Valladolid
Tel: 678065014
E-mail: ltorresa@saludcastillayleon.es
E-mail: lucia_ta213@hotmail.com

megabases). **Conclusions:** One of the most important parts in the study of patients with short stature is to perform an adequate genetic study to determine if there is any alteration that may explain the symptomatology and, therefore, to carry out an adequate follow-up, generally multidisciplinary, with prognostic and therapeutic orientation.

Key Words: Short stature, Hallux valgus, Jacobsen syndrome, 11q deletion

Introducción

El síndrome de Jacobsen es una enfermedad causada por una delección parcial del brazo largo del cromosoma 11. Fue descrito por primera vez en 1973 por Jacobsen et al¹. La prevalencia estimada es de 1/100.000, siendo más prevalente en mujeres que en varones (2:1), lo cual podría indicar que la expresión de la delección esté determinada de alguna manera por el sexo cromosómico. En la mayoría de los casos la delección sucede de novo siendo sólo en el 15% de los pacientes el resultado de reordenamientos cromosómicos familiares ²⁻³.

Las manifestaciones clínicas incluyen un amplio espectro de rasgos fenotípicos ya que la delección puede producirse en distintas citobandas del brazo largo del cromosoma 11 y presentar un tamaño variable. No obstante, la región crítica para la expresión fenotípica del síndrome parece ser la sub-banda q24.12-7.

Entre los signos clínicos más frecuentes se incluyen: retraso en el crecimiento pre y postnatal (el 75% de los pacientes presentan una talla por debajo del percentil 10, el peso y el perímetro cefálico también se encuentra por debajo del percentil 10 en el 58% y 26% respectivamente², dismorfias craneofaciales (deformidades craneales, siendo la trigonocefalia la deformidad craneal más frecuente, hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, pliegues epicánticos, puente nasal ancho, nariz corta, boca en "V" y orejas pequeñas de implantación baja en rotación posterior), alteraciones hematológicas (trombopenia, leucopenia, anemia, dímegacariopoyesis), malformaciones cardíacas (pueden ser malformaciones graves que requieran cirugía cardíaca en el período neonatal), malformaciones en las extremidades (pies zambos, hallux valgus) y malformaciones oculares (ptosis, coloboma). También pueden presentar alteraciones gastrointestinales (estenosis hipertrófica de píloro, atresia duodenal, malrotación intestinal, páncreas anular), genitales (hipogonadismo, criotorquidias, hipospadias), anomalías hormonales (déficit de IGF-1, hipotiroidismo), neurológicas (retraso psicomotor en distinto grado, leucodistrofia, trastorno del espectro autista), inmunológicas (disfunción de células Killer) y auditivas^{2,4,5}.

El diagnóstico se orienta por la compatibilidad de los hallazgos clínicos característicos y se confirma mediante un análisis citogenético. Debe realizarse diagnóstico diferencial con los síndromes de Turner y de Noonan². En el período neonatal, algunos pacientes con síndrome de Jacobsen presentan hemorragias y trombocitopenia que pueden confundirse con trombocitopenia adquirida secundaria a sepsis.

Es posible la realización de diagnóstico prenatal a través de análisis citogenético de biopsia de las vellosidades coriales o por amniocentesis (indicadas si existe el antecedente conocido de un progenitor afecto de una delección en el cromosoma 11). En algunos de los pacientes con síndrome de Jacobsen los controles ecográficos prenatales pueden evidenciar ciertas alteraciones (oligoamnios, malformaciones cardíacas, malformaciones renales).

El manejo debe ser multidisciplinar. Además del seguimiento realizado por el pediatra de atención primaria, los pacientes deben ser valorados por endocrinología, cardiología, neurología y oftalmología. Además de la realización de pruebas auditivas y estudio hematológico e inmunológico.

Desde el punto de vista endocrinológico, la mitad de los pacientes presentan talla baja asociada a déficit de IGF-1, sin embargo, el tratamiento hormonal sustitutivo es controvertido ya que estos pacientes podrían presentar cierta predisposición genética al desarrollo de enfermedades malignas que pudiesen verse potenciadas por dicho tratamiento².

En cuanto al pronóstico, alrededor del 20% de los pacientes fallecen durante los dos primeros años de vida, debido principalmente a complicaciones de las manifestaciones cardiovasculares. La esperanza de vida para los pacientes que sobreviven al período neonatal y a la infancia es aún poco conocida.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 6 años de edad en estudio por talla baja. En su exploración física, destacaban distintos hallazgos fenotípicos, algunos de ellos poco característicos de la edad de la paciente (hallux valgus bilateral) que llevaron a la realización de un estudio genético en el que se evidenció una alteración patogénica en el cromosoma 11 asociada al Síndrome de Jacobsen.

Antecedentes familiares

Era la primera y única hija de padres sanos, sin antecedentes patológicos de interés, no consanguí-

neos. En algunos de los familiares por rama materna existía el antecedente de hallux valgus pero de aparición en la edad adulta. No referían otros antecedentes familiares de interés.

Antecedentes personales

El embarazo fue espontáneo y controlado. Durante el segundo trimestre de gestación, se objetivó, en las ecografías prenatales, un crecimiento intrauterino retardado. Nació por cesárea urgente a las 32+3 semanas de edad gestacional por sospecha de co-rioamnionitis. Presentó bajo peso al nacer con una longitud y un perímetro cefálico al nacimiento normales para su edad gestacional. Desde el punto de vista cardiovascular, presentaba una comunicación interventricular perimembranosa detectada al nacimiento que se cerró de forma espontánea a los 5 años de edad. Tras haber recibido lactancia materna durante los primeros meses de vida, realizó la diversificación alimentaria según las indicaciones de su pediatra de atención primaria, sin que presentase alergias ni intolerancias ni problemas de deglución. El control de esfínteres fue adecuado. A los 5 años de edad, el informe psicopedagógico del colegio mostraba un desarrollo cognitivo límite (CI: 70).

Exploración física

Fue derivada por su pediatra de atención primaria a la consulta de endocrinología infantil para estudio por sospecha de talla baja. La primera valoración en endocrinología infantil se realizó a la edad de 6 años y 6 meses presentando la siguiente somatometría: peso de 19,7 kg (p18, -0,94 DE, Fernández et al.⁶), talla de 106 cm (p<1, -2,82 DE, Fernández et al.⁶), perímetro cefálico de 50cm (p16, -1,01 DE, Fernández et al.⁶), IMC de 17,53 kg/m² (p69, 0,51 DE, Fernández et al.⁶). No presentó desviaciones en la curva de percentiles durante su seguimiento.

Se objetivaron proporciones corporales normales y armónicas. Presentaba una piel normal destacando la presencia de un angioma plano a nivel frontal y otro de similares características en región cervical anterior. Se apreciaba, además, una malformación capilar en línea media de región frontal. No presentaba otros estigmas cutáneos. A nivel craneofacial destacaba leve trigonocefalia, hipertelorismo con raíz nasal estrecha, cejas con discreta oblicuidad inferior con los ojos con discreta proptosis, filtrum amplio y liso con labios finos, orejas de implantación levemente baja con disminución del plegamiento normal. A nivel torácico se objetivaba depresión subxifoidea. En la exploración abdominal no se objetivaron alteraciones. Los genitales eran femeninos normoconfigurados en estadio 1 de Tanner. Presentaba malformaciones a nivel de los dedos de

manos y pies: hallux valgus bilateral, clinodactilia en quinto dedo de manos y pies, desviación ulnar de falange distal de segundo y tercer dedo de ambas manos y desviación radial de cuarto dedo de ambas manos. Además, en la mano derecha, presentaba un pliegue palmar único.

Estudios complementarios

Se realizó una analítica sanguínea presentando un hemograma y bioquímica normales, incluyendo el cribado de enfermedad celíaca y las hormonas tiroideas. El valor de IGF-1 resultó de 127 ng/ml y el de IGFBP-3 de 4060 ng/ml. Se solicitó un cariotipo resultando 46 XX. Se realizó, además, un estudio radiológico en el que mostraba una edad ósea acorde y, en el estudio de la serie ósea, se evidenció un defecto de fusión en arcos vertebrales a nivel de L5 y S1.

Dada la talla baja y los rasgos dismórficos, se realizaron estudios genéticos mediante CGH-Array, detectando una delección patogénica en las citobandas 11q24.2q25 de 9,58 megabases, asociada al síndrome de Jacobsen.

Discusión y conclusiones

El síndrome de Jacobsen es un síndrome de genes contiguos causado por una pérdida de genes en el brazo largo del cromosoma 11. El tamaño de la delección es muy variable, pudiendo ir desde 7 hasta 20 megabases, por lo que existe, igualmente, una gran diversidad en cuanto a las manifestaciones clínicas y a la severidad de las alteraciones que pueden presentar estos pacientes. Entre los hallazgos clínicos más frecuentes se encuentran: retraso del crecimiento pre y post natal, retraso del desarrollo, malformaciones cardíacas, anomalías óseas y rasgos faciales característicos.

La sospecha diagnóstica se orienta por los hallazgos fenotípicos característicos del síndrome resultando complicado en aquellos pacientes en los que los rasgos dismórficos sean menos marcados y presenten leve retraso del desarrollo. En estos casos, alteraciones de algunos de los parámetros analíticos (trombopenia o pancitopenia) pueden orientar la sospecha. En el diagnóstico diferencial se deben incluir los síndromes de Turner y Noonan. Se debe realizar consejo genético a los pacientes y a los familiares de pacientes afectos del síndrome siempre que sea necesario, estando justificada la realización de un estudio genético prenatal mediante amniocentesis o estudio de vellosidades coriónicas.

Se debe realizar un estudio multidisciplinar de los pacientes que incluya la revisión, fundamentalmen-

te, por parte de atención primaria, endocrinología, neurología, cardiología y oftalmología.

El pronóstico es desconocido y está principalmente condicionado por las alteraciones a nivel cardiovascular que presenten los pacientes.

Así, dentro del estudio de los pacientes con talla baja, como en el caso de la paciente que presentamos, es importante la realización de un adecuado estudio genético para poder determinar si existe alguna alteración a este nivel que explique la sintomatología y, de esta forma, realizar un adecuado seguimiento, generalmente multidisciplinar, con orientación pronóstica y terapéutica.

Conflicto de intereses

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

Referencias Bibliográficas

1. Jacobsen P, Hauge M, Henningsen K, Hobolth N, Mikkelsen M, Philip J. An (11;21) translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring: a clinical, cytogenetical, and gene marker study. *Hum Hered* 1973; 23: 568-585.
2. Teresa Mattina, Concetta Simona Perrotta and Paul Grossfeld. Jacobsen síndrome. Review. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4:9.
3. Torres E, Herreros MB, Rodríguez S, Ascurra M, Monjagata N. Monosomía 11q compatible con síndrome de Jacobsen. Reporte de caso. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, Vol. 4 (1) Junio 2006.
4. Ortiz Madinaveitia S, Romero Gil R, Peña Busto A, Serrano Madrid M, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Fernández ML. Síndrome de Jacobsen (deleción parcial 11q) asociado a trombocitosis: presentación de un caso y revisión de la literatura científica. *Acta Pediatr Esp*. 2015; 73(7): e199-e207.
5. Fernández González N, Prieto Espuñes S, Ibáñez Fernández A, Fernández Colomer B, López Sastre J, Fernández Toral J. Deleción terminal del 11q (síndrome de Jacobsen) asociada a atresia duodenal con páncreas anular. *An Esp Pediatr*. 2002;57(3): 249-252.
6. Fernández C, Lorenzo H. Estudios de crecimiento de Bilbao. http://www.fundacionorbegozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios_-2011.pdf.

Hemólisis en paciente diabético. Reporte de un caso

Hemolysis in diabetic patient. A case report

Ana De Lucio Delgado¹, Jose Manuel Rial Rodríguez², Macarena González Cruz¹, Rafael Andrés Del Orbe Barreto³, José María Raya⁴

¹ Pediatría. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife

² Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Sta. Cruz de Tenerife, Tenerife

³ Hematología. Hospital Universitario Cruces Universidad País Vasco CIBERER. Baracaldo, Vizcaya

⁴ Hematología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife

Resumen

La HbA1c es el parámetro de control usado de forma generalizada en la diabetes. Su introducción en la práctica clínica ha permitido una mejor y más precisa evaluación del nivel glucémico. La existencia de alteraciones como las anemias hemolíticas, pueden producir cambios en sus niveles dificultando así el seguimiento de estos pacientes. Determinar la presencia o no de alguna de estas alteraciones puede llegar a cambiar el modo de control analítico empleándose, como en nuestro caso, el nivel de fructosamina sérica.

Palabras clave: *Anemia hemolítica, HbA1c, fructosamina*

Abstract

HbA1c is a control parameter widely used in diabetes. Its introduction in clinical practice has allowed a better and more accurate evaluation of the glycemic level. The existence of alterations, such as hemolytic anemias, can produce changes in its levels making difficult the follow up of these patients. Determining the presence or absence of any of these alterations can change the analytical control mode using, as in our case, the level of serum fructosamine.

Correspondencia:

Ana De Lucio Delgado

Pediatría, Hospital Universitario de Canarias

Juan Padrón 28, 2, 38003, La Laguna, Tenerife

Tel: +34 652730949

E-mail: adelucio82@hotmail.com

Key Words: *Hemolytic anemia, HbA1c, fructosamine*

Introducción

La anemia hemolítica representa un porcentaje no despreciable del total de síndromes anémicos¹. Clásicamente, se han dividido en dos grandes grupos: congénito y adquirido. En el primero, se incluyen alteraciones de la membrana eritrocítica, alteraciones enzimáticas y alteraciones cuantitativas o cualitativas de las cadenas de globina. En el segundo, las causas se clasifican como mecánicas, auto-inmunes, infecciosas, tóxicas o por agentes físicos².

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente masculino de diez años diagnosticado de diabetes mellitus tipo I a los cuatro años de edad. Desde el comienzo, destacaron valores extremadamente bajos de HbA1c (3,6-4,1%). Este hecho contrastó con los registros de glucemia capilar y los valores de fructosamina. Como antecedentes familiares, el padre había sido diagnosticado de síndrome de Gilbert y existía diabetes mellitus tipo 2 en abuelos de ambas ramas familiares.

La exploración física fue anodina. En sus controles analíticos en serie, presentó: Hemoglobina 13,2-13,8 g/dL, VCM 97-97,3 fL; reticulocitos 5,1-6,2% (índice de producción de reticulocitos 3,10-3,81); bilirrubina total: 2,1-2,9 mg / dL (1,4-2,3 mg / dL indirectos); LDH 185 U /L (normalidad 120-300). La ecografía abdominal fue normal. En la extensión de la sangre, se observó una policromatofilia intensa

(aumento de la tinción celular debido a reticulocitos aumentados). Se realizó un estudio de cromatografía mediante HPLC y no se observaron hemoglobinas anormales. El valor de HbA2 fue del 2,9% (normalidad del 2-3,5%) y para la HbF fue del 0,9% (normalidad del 0-1,5%). El estudio de ADN para alfa-talasemias fue negativo. Un amplio estudio de alteraciones enzimáticas fue negativo.

En vista de la normalidad de las pruebas previas, se procesó un panel genético para anemias hemolíticas congénitas. Se detectó una mutación en heterocigosis en el gen *PIEZ01* (c.7367 G> A) que condiciona el cambio de aminoácido Histidina por Arginina en la posición 2456 (p.Arg2456His). Esta mutación ha sido descrita como causante de Xerocitosis (estomatocitosis deshidratada)³⁻⁷. Su padre presentó la misma mutación.

El control metabólico de nuestro paciente pudo continuar a través del nivel de la fructosamina sérica y el registro de su glucemia, encontrándose libre de complicaciones agudas y crónicas hasta la fecha de hoy. En cuanto a su patología hematológica, no requiere más tratamiento ni se esperan complicaciones a partir de ella.

Discusión

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es una heteroproteína en la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con carbohidratos ligados a carbohidratos con funciones ácidas en los carbonos 3 y 4. Generalmente, HbA1c es el parámetro de control que se usa en el control de la diabetes. Su introducción en la práctica clínica ha permitido una mejor y más precisa evaluación del nivel glucémico. El ensayo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y el estudio prospectivo de la diabetes del Reino Unido (UKPDS) consolidaron el uso de HbA1c confirmando la correlación de los valores de HbA1c y la aparición de complicaciones crónicas de la diabetes⁸. La American Diabetes Association (ADA) ha incluido la HbA1c como un criterio diagnóstico para la diabetes desde 2010⁹. La Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescentes (ISPAD) aconseja un mínimo de 4 determinaciones de HbA1c por año para un control adecuado de la diabetes en niños y adolescentes¹⁰.

Sin embargo, algunas circunstancias pueden alterar los valores de HbA1c e inducir a interpretaciones incorrectas. La ADA recomienda re-evaluar los resultados que sean superiores al 15% o inferiores al 4%. En la población no diabética, la variabilidad de HbA1c se puede verificar en relación con el nivel medio de la glucemia, atribuible a factores genéticos en más del 50%. La permeabilidad de los eritrocitos a la glucosa, mediada por GLUT1, la concen-

tración intracelular de 2-3 DPG y el grupo étnico, entre otros, podrían modificar la correlación entre el valor medio de la glucosa en sangre y HbA1c.

Las alteraciones cuantitativas y cualitativas de la hemoglobina también podrían alterar los valores de HbA1c. Por un lado, la presencia de hemoglobinas anormales (S, C o E), hemoglobina F, beta-talasemia o acortamiento de la semivida de los eritrocitos en anemias hemolíticas, hemorragias y transfusiones (reducción del tiempo de exposición de la hemoglobina a la glucosa), producen un valor de HbA1c disminuido¹¹⁻¹². Ciertos medicamentos, como la dapsona, también pueden reducir falsamente su valor¹³. Por otro lado, ciertas circunstancias como la anemia por deficiencia de hierro¹⁴, la uremia o la hemoglobina H, causan un aumento en los valores de HbA1c.

La discordancia entre los valores glucémicos y la HbA1c debería sugerir alguna alteración del eritrocito, que generalmente se reflejará en el hemograma o frotis de sangre. En nuestro paciente, los valores hematológicos y el cribado habitual de las hemoglobinopatías no nos permitieron aclarar esta circunstancia, lo que requirió estudios más específicos para detectar una patología rara de la membrana eritrocitaria.

La estomatocitosis hereditaria deshidratada comprende un grupo de alteraciones que obedecen a diferentes defectos moleculares y que se manifiestan en una morfología peculiar del eritrocito, aludiendo su nombre a la forma "boca" del mismo¹⁵. En la mayoría de los casos, la herencia es autosómica dominante, aunque en algunos casos, se puede presentar como "mutación de novo". La expresión de esta patología es variable: de leve a moderada acompañada o no de esplenomegalia. El frotis de sangre por lo general muestra una cantidad variable de estomatocitos, que a menudo no se detectan. Los reticulocitos son elevados con un ligero aumento del volumen corpuscular medio (VCM). En nuestro caso, no se observaron eritrocitos con morfología anómala.

En los casos en que la determinación de HbA1c se ve afectada por distintas patologías eritrocitarias, la alternativa para el control del paciente diabético está en las proteínas glicadas, como albúmina o fructosamina. Esta última guarda una estrecha correlación (0,75-0,80) con HbA1c en ausencia de esas patologías, y con la media de glucemias de las últimas 2 a 3 semanas. A diferencia de HbA1c, no existen suficientes estudios para establecer correlaciones precisas entre los valores de fructosamina y el desarrollo de complicaciones crónicas. Sin embargo, la fructosamina refleja fielmente los niveles de glucemia en pacientes diabéticos y discrimina correctamente a individuos no diabéticos,

sin alterarse significativamente por las variaciones en el nivel de albúmina o de lípidos circulantes¹⁶.

El caso que presentamos es, hasta donde sabemos, el primero en el que se describe en un paciente diabético la interferencia en la determinación de HbA1c, secundaria a la hemólisis provocada por la estomatocitosis. Además, hemos comprobado en el seguimiento de nuestro paciente la utilidad de la fructosamina como parámetro de control metabólico en el que basar las decisiones terapéuticas.

En conclusión, queremos destacar la importancia de conocer el significado global de la hemoglobina glicosilada para poder así interpretar sus valores en cada situación clínica y llegar a un diagnóstico más específico. Las hemoglobinopatías, entre ellas la estomatocitosis deshidratada, deberán tenerse en cuenta ante la sospecha de hemólisis en pacientes diabéticos con discordancia en las cifras de HbA1c y el registro de glucemias o los valores de fructosamina.

Conflictos de intereses

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

Referencias Bibliográficas

1. Ortega JJ. Anemias hemolíticas. An Pediatr Contin. 2004;2:12-21.
2. Del Pozo Machuca J, Redondo Romero A. Anemias en la infancia y otros trastornos eritrocitarios. Tratado de Pediatría Extrahospitalaria. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. 2a edición. Madrid: Ergon, SA; 2011.
3. Andolfo I, Alper SL, De Franceschi L, Auriemma C, Russo R, De Falco L, et al. Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1. Blood. 2013;121(19):3925-3935.
4. Zarychanski R, Schulz VP, Houston BL, Maksimova Y, Houston DS, Smith B, et al. Mutations in the mechanotransduction protein PIEZO1 are associated with hereditary xerocytosis. Blood. 2012;120(9):1908-15.
5. Albuison J, Murthy SE, Bandell M, Coste B, Louis-Dit-Picard H, Mathur J, et al. Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated PIEZO1 ion channels. Nat Commun. 2013;4:1884.
6. Bae C, Gnanasambandam R, Nicolai C, Sachs F, Gottlieb PA. Xerocytosis is caused by mutations that alter the kinetics of the mechanosensitive channel PIEZO1. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(12):E1162-E1168.
7. Glogowska E, Schneider ER, Maksimova Y, Schulz VP, Lezon-Geyda K, Wu J, et al. Novel mechanisms of PIEZO1 dysfunction in hereditary xerocytosis. Blood. 2017;130(16):1845-1856.
8. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med. 2000; 342(6):381-9. Erratum in: N Engl J Med. 2000 May 4;342(18):1376.
9. Standards of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care 2010;33 Suppl 1: S11-61.
10. Rewers M, Pillay K, de Beaufort C, Craig M, Hannas R, Acerini CL, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes. 2014;15 suppl 20:102-14.
11. Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. Journal of Diabetes science and Technology. 2009;3:446-451.
12. Nakatani R, Murata T, Usui T, Moriyoshi K, Komeda T, Masuda Y, et al. Importance of the Average Glucose Level and Estimated Glycated Hemoglobin in a Diabetic Patient with Hereditary Hemolytic Anemia and Liver Cirrhosis. Intern Med. 2017 Dec 8.
13. Albright ES, Ovalle F, Bell DS. Artificially low hemoglobin A1c caused by use of dapsone. Endocr Pract 2002; 8: 370-372.
14. Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. Pediatr Int. 1999; 41:357-362.
15. Miller DR, Rickles FR, Lichtman MA, La Celle PL, Bates J, Weed RI. A new variant of hereditary hemolytic anemia with stomatocytosis and erythrocyte cation abnormality. Blood. 1971;38(2): 184-204.
16. López G, Sanzana M, Durruty P, Sanhueza M, Flores F, Alvo M, et al. Estudio del control metabólico en pacientes diabéticos en hemodiálisis crónica: hemoglobina glicosilada, fructosamina y glicemias capilares. Rev Chilena Endocrinol Diabetes 2013;6(2):50-4.

Pubertad precoz periférica secundaria a tumor de células de Leydig. Abordaje conservador

Peripheral precocious puberty secondary to Leydig cell tumor.

Conserveative approach

Ainhoa Sarasua Miranda¹, Ignacio Díez López¹, Amaya Rodríguez Estévez², Ainara Lecuona Serrano³, Lorena Mosteiro González⁴

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz, Álava

² Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo, Vizcaya

³ Pediatría. Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz, Álava

⁴ Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo, Vizcaya

Resumen

Se describe un caso de pubertad precoz periférica secundaria a un tumor de células de Leydig en un varón prepuberal. Un niño de 5 años fue derivado para valoración por clínica de virilización progresiva, aumento de la velocidad de crecimiento y adelanto de su edad ósea. En la exploración física destacaban un pene de 7cm (>P97 para edad), una pubarquia grado II de Tanner y una asimetría a la palpación testicular. Se solicitó ecografía testicular que detectó una tumoración a nivel del testículo derecho y una analítica, en la que destacaban niveles de testosterona en rango puberal con gonadotropinas suprimidas. Ante los niveles elevados de testosterona con gonadotropinas suprimidas se sospechó una pubertad precoz periférica secundaria a un tumor testicular productor de andrógenos, siendo el tumor de células Leydig la primera posibilidad diagnóstica. Se realizó tumorectomía con preservación testicular confirmándose el diagnóstico. El niño presentó una evolución posterior favorable. Durante su seguimiento se realizó el estudio molecular del gen

del receptor de LH tanto en sangre periférica como en tejido tumoral, no detectándose ninguna alteración.

Palabras clave: *Pubertad precoz, pubertad precoz periférica, tumor testicular, tumor de células de Leydig*

Abstract

We present a prepubertal male with peripheral precocious puberty secondary to a Leydig cell tumor. A 5 years-old boy consulted because of progressive virilization, increased growth rate and accelerated bone age. Physical examination revealed a 7 cm penis (> P97 for age), a pubarche Tanner stage II and a testicular asymmetry. A testicular mass was detected by ecography. In the requested analyses, the patient presented testosterone levels in pubertal range and suppressed gonadotrophins. Because of the high levels of testosterone with suppressed gonadotrophins, a peripheral precocious puberty secondary to androgen producing testicular tumor was suspected and Leydig cell testicular tumor was the first possibility. Testicular-sparing tumorectomy was performed with positive subsequent evolution. During the follow-up, molecular studies of the LH receptor gene were carried out in peripheral blood and tumor tissue and no anomaly could be detected.

Key Words: *Precocious puberty, peripheral precocious puberty, testicular tumor, Leydig cell tumor*

Correspondencia:

Ainhoa Sarasua Miranda
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario Araba
Jose Atxotegi s/n, 1009, Vitoria-Gasteiz, Álava,
Tel: 647217624
E-mail: ainhoa.sarasuamiranda@osakidetza.eus
E-mail: ainhoa.sarasuamiranda@gmail.com

Introducción

Se define pubertad precoz como la aparición de caracteres sexuales secundarios a una edad cronológica inferior a 2,5 desviaciones estándar (DE) respecto a la media poblacional para edad y sexo. El desarrollo puberal normal comienza en el varón entre los 9 y los 14 años⁽¹⁾ y lo define el aumento del volumen testicular por encima de 3-4cc.

Se denomina pubertad precoz periférica (PPP) a la aparición precoz de signos de desarrollo puberal sin mediación del eje hipotálamo hipofiso-gonadal y, a diferencia de lo que ocurre en la pubertad precoz central, el desarrollo de caracteres sexuales secundarios puede ser isosexual o heterosexual. Aunque no se dispone de datos epidemiológicos, la incidencia de PPP se estima menor que la de la pubertad precoz de origen central.

La PPP puede tener un origen genético o ser secundaria a patologías adquiridas. Como alteraciones genéticas causantes de PPP isosexual en el varón destacan la testotoxicosis, la hiperplasia suprarrenal congénita, las mutaciones en el gen *DAX1* y el Síndrome de Mc Cunne Albright (poco frecuente en el sexo masculino). En cuanto a las formas adquiridas, el origen de los esteroides sexuales causantes de la PPP puede ser exógeno en casos de ingesta o contacto a través de la piel de esteroides anabolizantes o andrógenos exógenos y puede ser de origen endógeno, secundario a patologías a nivel suprarrenal o gonadal. Los tumores germinales productores de betaHCG también pueden provocar una PPP en el varón al estimular la gonadotropina coriónica humana la producción de testosterona por las células de Leydig a nivel testicular⁽²⁾. El hipotiroidismo primario y la resistencia primaria al cortisol también pueden ser causa de PPP.

Caso clínico

Un niño de 5 años y 9 meses fue remitido para valoración a la consulta de Endocrinología Infantil por pubarquia y aumento del tamaño del pene. La familia refería un crecimiento rápido en los últimos meses aunque no disponía de tallas previas, aportaba radiografía de carpo con una edad ósea de 8 años (método Greulich y Pyle) 2,5 años adelantada con respecto a la edad cronológica. No se referían antecedentes familiares de pubertad precoz ni otros antecedentes de interés. En la exploración física presentaba una talla de 120,5cm (+1,1SDS, Orbegozo transversal 2011) y un peso de 19,9kg (-0,5 SDS), una pubarquia en estadio II de Tanner y un pene aumentado para la edad de 7 cm de longitud (>P97), los testes eran asimétricos a la palpación presentando un volumen de 2cc el teste izquierdo y de 4cc el teste derecho. Ante la asimetría testicular

se solicitó una ecografía en la que se observó una lesión hipoecólica, de 9x6 mm en el parénquima del testículo derecho con aumento de la vascularización respecto al parénquima normal (Figura 1). Con la sospecha de pubertad precoz periférica secundaria a tumor gonadal productor de andrógenos se solicitaron los siguientes exámenes complementarios.



Figura 1. Ecografía testicular. Lesión hipoecólica, de 9x6mm en el parénquima del testículo derecho con aumento de la vascularización respecto al parénquima normal.

- Analítica: LDH 246 U/L (120-300), TSH 1,6 mcU/mL (1,05-4,94), Cortisol 3,5 mcg/dl (4-20), LH 0,09 UI/L, FSH 0,2 UI/L, Testosterona total 2,7 ng/mL (0,025-0,3), DHEA-S 33 mcg/dl (2,8-85), Alfa-fetoproteína (AFP) 1,6 ng/ml (0-10), B-HCG <0,6 UI/l, androstendiona 0,7 ng/ml (0,1-0,5), 17-OH progesterona 0,5 ng/ml (0,1-0,9), 11-desoxicortisol 1,6 ng/mL (0,0-7,2), 17-OH pregnenolona basal 0,13 ng/mL (0,16-2,76).
- RNM: lesión ocupante de espacio en teste derecho con un diámetro transversal aproximado de 8x6 mm, isointensa en T1 con hipointensidad de señal T2. Tras la administración de gadolinio presentó intenso realce con elevada pendiente de captación en fases iniciales y lavado tardío. Adenopatías inguinales inespecíficas. RNM abdominal normal (Figura 2).

Se remitió el paciente al Servicio de Urología Infantil del Hospital de Cruces donde se realizó tumorectomía con preservación del testículo.

La biopsia testicular confirmó el diagnóstico de Tumor de Células de Leydig (Figuras 3 y 4) en estadio tumoral 1.

Se solicitó estudio molecular de mutación germinal y somática en el gen del receptor de LH tanto en

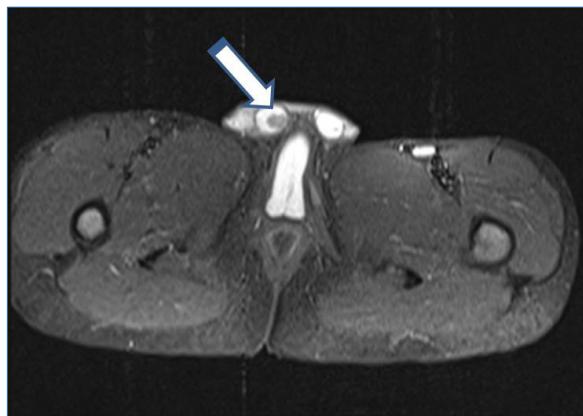


Figura 2. RNM (STIR). Lesión ocupante de espacio en teste derecho con un diámetro transversal aproximado de 8x6mm. Isointensa en T1 con hipointensidad de señal T2. Tras administración de gadolinio presenta intenso realce con elevada pendiente de captación en fases iniciales y lavado tardío.

sangre periférica como en tejido tumoral por secuenciación de los 11 exones codificantes del gen *LHCGR*, no detectándose ninguna alteración.

En su última valoración a los 8 años presentaba una talla de 133cm (+0,6SDS), la pubarquia había desaparecido, el pene era de características similares a las previas y los testes eran prepuberales. La edad ósea era de 9 años y 6 meses, persistía adelantada 1,5 años respecto a la edad cronológica, aunque con pronóstico de talla final acorde con la talla familiar. Tanto la ecografía testicular como los controles analíticos realizados hasta la fecha han sido normales.

Discusión y conclusiones

Los tumores testiculares en la población infantil o adolescente presentan una incidencia de 0,5-2/100.000 (3, 4). Se clasifican en tumores germinales, de los cordones sexuales/estroma gonadal y tumores mixtos. Los tumores del estroma gonadal representan hasta un 13% de los casos, son habitualmente benignos en la población pediátrica y no producen elevación de marcadores tumorales. El tumor de células de Leydig es un tumor de origen estromal, el 20% de los casos se presenta en la población infantil como masa testicular palpable, asociada o no a manifestaciones endocrinológicas (5, 6) y el 80% de los casos de tumor de células de Leydig se presenta en la población adulta (5). Los tumores de células de Leydig son los tumores testiculares productores de hormonas más frecuentes y representan entre el 1-3% de los tumores de testículo (5). La clínica difiere según la edad del paciente. En el niño los signos virilizantes son los más frecuentes: pubarquia prematura, acné, aumento de la

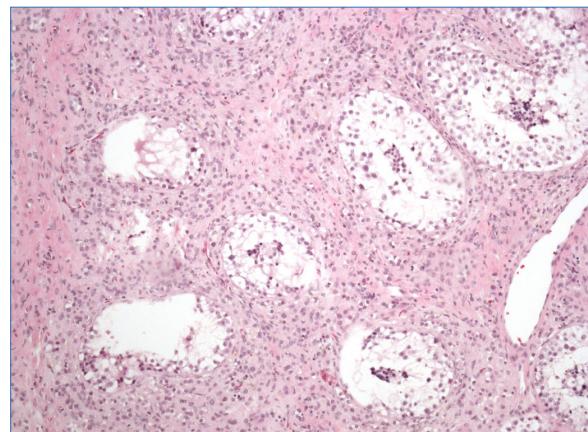


Figura 3. Estudio histológico. Tinción hematoxilina-eosina, imagen x20: proliferación difusa de células tumorales separadas por finos tractos conectivos.

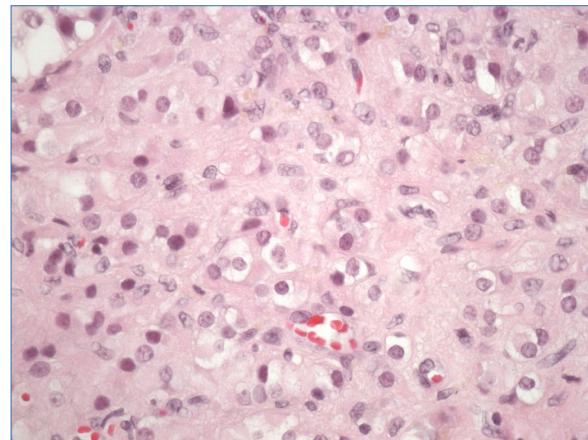


Figura 4. Estudio histológico. Tinción hematoxilina-eosina, imagen x40 : el tumor está constituido por células de citoplasma amplio, eosinófilo, en ocasiones con lipofucsina y núcleos redondeados con núcleo evidente y escasa atipia.

masa muscular, incremento del tamaño del pene; el 10% de casos asocia además ginecomastia. Las manifestaciones virilizantes son consecuencia de la producción de andrógenos, principalmente testosterona, por parte del tumor y de forma aislada también androstendiona y dehidroepiandrosterona (7). La clínica feminizante, más habitual en la población adulta, es el resultado del incremento de estrógenos, que pueden ser producidos por el tumor o por conversión periférica de otros esteroides sexuales (7, 8, 9). El diagnóstico de un tumor de células de Leydig suele ser especialmente complicado durante el desarrollo puberal ya que los síntomas se enmascaran con el desarrollo puberal normal del niño.

Mutaciones somáticas activadoras en el exón 11 del gen del receptor de LH se describen en relación al tumor de células de Leydig. Se trataría de muta-

ciones adquiridas y limitadas al tejido tumoral. La misma mutación a nivel del nucleótido c.1732 G>C que provoca el cambio de codón GAT>CAT a nivel 578 y que predice el cambio p.Asp578His ha sido publicada en varios estudios^(10, 11, 12). También se han publicado mutaciones activadoras de la subunidad Gs-alpha de la proteína G estimulante (GNAS)⁽¹³⁾ y mutaciones germinales o somáticas en el gen *DICER1* en pacientes con tumores mixtos de Sertoli-Leydig^(14, 15, 16).

El tratamiento de elección en el tumor de testículo ha sido clásicamente la orquiectomía vía inguinal, debido al alto porcentaje de malignidad en la población adulta⁽⁴⁾. El 10-12% de los tumores testiculares de origen estromal en el adulto son malignos y el 20% presentan metástasis al diagnóstico. En la infancia, sin embargo, el comportamiento de los tumores testiculares de origen estromal es generalmente benigno, sobre todo en aquellos con niveles de AFP normales al diagnóstico, recomendándose en estos casos el abordaje conservador (*testis sparing surgery*)^(17, 18). La elevación fisiológica de los niveles de AFP el primer año de vida puede ser motivo de error, por lo que la cirugía conservadora no está indicada en niños menores de 6-12 meses con valores de AFP en el preoperatorio superiores a 100 ng/ml, ni en niños mayores de 1 año con valores elevados de AFP⁽¹⁹⁾.

El abordaje conservador disminuye el posterior riesgo de hipogonadismo y subfertilidad, efectos a largo plazo cuya incidencia no es despreciable⁽¹⁸⁾.

Independientemente de la opción quirúrgica adoptada y aunque no existe un protocolo claramente establecido, el seguimiento del paciente con tumor de células de Leydig ha de ser estrecho y prolongado en el tiempo, tanto por el riesgo de recidiva como por el riesgo de desarrollar una pubertad precoz de origen central.

Conflictos de intereses

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

Referencias Bibliográficas

- Martul P, Rica I, Vela A. Pubertad normal masculina. En: Pubertad, actualizaciones en Endocrinología. Dieguez C, Yturriaga R, (ed.) Madrid, McGraw-Hill-Interamericana, 2006:11-18.
- L. Soriano Guillen, J. Argente. Pubertad precoz periférica:fundamentos clínicos y diagnóstico-terapéuticos. An Pediatr (Barc) 2012; 76(4): 229.e1-229.e10.
- Coppes MJ, Rackley R, Kay R. Primary testicular and paratesticular tumors of childhood. Med Pediatr Oncol 1994;22:329-324.
- Taskinen S, Fagerholm R, Aronniemi J, Rintala R, Taskinen M. Testicular tumors in children and adolescents. J Ped Urology 2008;4:134-137.
- Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. American Journal of Surgical Pathology 1985;9:177-192.
- Dilworth JP, Farrow GM, Oesterling JE. Non-germ cell tumors of testis. Urology. 1991;5:399-417.
- Soriano Gullien L, Pozo Román J, Muñoz Calvo M.T, Martínez Pérez J, De Parda Vicente I, Argente Oliver J. Ginecomastia secundaria a tumor de células de Leydig. An Pediatr 2003;58 (1):67-70.
- Ponce de Leon-Roca J, Algaba- Arrea F, Bassas-Arnau L, Villavicencio-Mavirch. Tumor de células de Leydig del testículo. Arch Esp Urol 2000; 53: 453-8.
- Raventos- Busquets CX, De Torres-Ramirez I, Saez de Cabezon- Martí, Lorente-Garin JA, Trempe-Velasque E, Banus JM. Dos nuevos tumores testiculares de células de Leydig en el adulto que debutan con ginecomastia. Actas Urol Esp 1996; 20: 823-828.
- Liu G, Duranteau L, Carel JC, Monroe J, Doyle DA, Shenker A. Leydig-cell tumors caused by an activating mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor. N Engl J Med 1999; 341 (23):1731-6.
- Canto , Söderlund D, Ramón G, Nishimura E, Méndez JP. Mutational analysis of the luteinizing hormone receptor gene in two individuals with Leydig cell tumors. Am J Med Genet 2002; 108(2):148-52.
- Kiepe D, Richter-Unruh A, Autschbach F, Kesler M, Schenk JP, Bettendorf M. Sexual seudo-Precocity caused by a somatic activating mutation of the LH receptor preceding true sexual precocity. Horm Res 2008; 70: 249-253.
- Fragoso MC, Latronico AC, Carvalho FM, Zerbini MC, Marcondes JA, Araujo LM et al. Activating mutation of the stimulatory G protein (gsp) as a putative cause of ovarian and testicular human stromal Leydig cell tumors. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:2074-2078.

14. De Kock, B-Tech, Terzic Tatjana, Mc Cluggage G. DICER1 Mutations are Consistently Present in Moderately and poorly Differentiated Sertoli-Leydig Cell Tumors. Am J Surg Pathol 2017; 41(9): 1178-1187.
15. Rio Frio T, Bahubeshi A, Kanellopoulou C, Hamel N. DICER1 mutations in Familial Multi-Nodular Goiter with and without Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumors. JAMA 2011;305(1): 68-77.
16. Heravi-Moussavi A, Anglesio PhD, Cheng SW. Recurrent Somatic DICER1 Mutations in None-pithelial Ovarian Cancers. N Engl J Med 2012; 366: 234-42.
17. Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, Heidenreich A, Pizoocaro G. Organ-Sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. Eur Urol. 2010; 57:780-90.
18. Bozzini G, Rattu D, Carmignani L, en representación de Young Academic Urologist Men's health group. et al. Tratamiento de tumores de células de Leydig del testículo: ¿puede la cirugía conservadora del testículo reemplazar la orquitectomía radical? Resultados de una revisión sistemática. Actas Urol Esp. 2017; 41(3):146-154.
19. Ross JH. Prepubertal testicular tumors. Urology 2009;74(1):94-9.