



Casos clínicos



JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidencia

Marta Ramón Krauel

Secretaría general

María Aránzazu Escribano Muñoz

Tesorería

Enrique Palomo Atance

Vocales

Gema Grau Bolado

Constanza Navarro Moreno

Jacobo Pérez Sánchez

SECRETARÍA TÉCNICA

C/ Castelló, 128 7ª Planta. 28006 Madrid

Tel. +34 913 836 000. E-mail: seep@seep.es

Para más información y actualizaciones, ver <https://www.seep.es>.

COMITÉ EDITORIAL

Directora

Lidia Castro-Feijóo

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. USC.

Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS).

Directores asociados

Laura Audí Parera

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron

Universidad Autónoma de Barcelona

Diego de Sotto Esteban

Hospital Son Espases

Universidad Islas Baleares

Concepción Fernández-Ramos

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario. Basurto. Vizcaya

Gema Grau Bolado

Endocrinología Infantil

Hospital Universitario de Cruces

Barakaldo. Bizkaia de Granada

José Mª Gómez Vida

Servicio de Pediatría

Hospital Clínico Universitario "San Cecilio"

de Granada

Alfonso Lechuga Sancho

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Leandro Soriano Guillén

Servicio de Pediatría

Hospital Fundación Jiménez Díaz

Universidad Autónoma de Madrid

Revista Española
Endocrinología Pediátrica



Evidenze
Knowledge in Health

Passatge Ferrer i Vidal, 5
08008 Barcelona

© 2025 Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>).
Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).
Todos los derechos reservados.

Artículos en Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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

Editado con la colaboración de Merck.

Impreso en España.

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

Publicación en línea [Internet]

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Normas de publicación

<https://www.endocrinologiapediatrica.org>

Contacto

soporte.revista@seep.es

sumario



Revista Española de
Endocrinología Pediátrica

Volumen 16
Supl 3

PRESENTACIÓN..... 7

Lidia Castro Feijóo, Olga Ojeda Rifé

CASOS CLÍNICOS 2018

PRIMER PREMIO

Hipercrecimiento por pubertad precoz de etiología infrecuente 11

Hypergrowth due to early puberty of uncommon aetiology

Montserrat Amat Bou, Marta Ramón Krauel

SEGUNDO PREMIO

Acrogigantismo hipofisario en la infancia: abordaje prequirúrgico 15

Pituitary acrogigantism in childhood: a pre-surgical approach

Itziar Martínez Badás, Marina Balseiro Campoamor, Nerea Lacámara Ormaechea, Purificación Ros Pérez

Carcinoma papilar de tiroides en adolescente con hipotiroidismo congénito 20

Papillary thyroid carcinoma in an adolescent with congenital hypothyroidism

Cristina Amero Bujaldón, María Caimari Jaume, Raquel Segovia Ortí, Lara Castro Corral

Poliuria y polidipsia: no siempre es diabetes..... 23

Polyuria and polydipsia: it is not always diabetes

Antonio de Arriba Muñoz, Irene Baquedano Lobera, Ana María Mateo Ferrando, Beatriz Floriano Ramos

Talla baja patológica en dos hermanos afectos del síndrome de osteoporosis-pseudoglioma 26

Pathological short stature in two siblings with osteoporosis-pseudoglioma syndrome

María Gloria Bueno Lozano, Ángela Ascaso Matamala, María Teresa Llorente Cereza, Feliciano Ramos Fuentes

Carcinoma papilar de tiroides: neoplasia infrecuente en la edad pediátrica..... 30

Papillary thyroid carcinoma: a rare neoplasia in the pediatric age group

Lara Castro Corral, Raquel Segovia Ortí, Cristina Amero Bujaldón, María Caimari Jaume

Dishormonogénesis tiroidea de genética no filiada en familia con tres hermanos afectos 33

Thyroid dishormonogenesis of unknown genetics in a family with three affected siblings

María Fabregat Farran, Mónica Baeta Viu, Carlota Bruch Molist, Raquel Corripio Collado, JC Moreno Navarro

Enfermedad de Hashimoto y carcinoma papilar de tiroides. Una asociación infrecuente en pediatría 37

Hashimoto's disease and papillary thyroid carcinoma. An unusual association in paediatrics

David Ferrández Mengual, Ana Pilar Nso Roca, Ana Corbalán Díaz, Mercedes Juste Ruiz

Hipoglucemia neonatal y defectos de la línea media: signos guía para el diagnóstico
de hipopituitarismo congénito..... 40

Neonatal hypoglycaemia and midline defects: guiding signs for the diagnosis of congenital hypopituitarism

Estela Gil Poch, Francisco Javier Arroyo Díez

Hipertiroidismo secundario a tratamiento con amiodarona 45

Hyperthyroidism secondary to amiodarone

Nerea Itza Martín, Cristina Mora Palma, Jesús Domínguez Riscart, Isabel González Casado

Mutación de novo del gen *RET* en un paciente con miopatía miotubular (centronuclear) ligada a X.

Tiroidectomía profiláctica precoz..... 48

De novo mutation of the RET gene in a patient with X-linked myotubular (centronuclear) myopathy.

Early prophylactic thyroidectomy

M.^a Teresa Llorente Cereza, Feliciano Ramos Fuentes, M.^a Purificación Ventura Faci, M.^a Gloria Bueno Lozano

Talla baja por alteración en la región <i>PAR 1-gen SHOX</i> . A propósito de un caso	52
<i>Short stature due to alteration in the PAR 1 region–SHOX gene. A case report</i>	
Nerea López Andrés, María Pilar Sevilla Ramos	
Acrogigantismo ligado al X o síndrome X-LAG asociado a adenoma hipofisario productor de GH.....	57
<i>X-linked acrogigantism or X-LAG syndrome associated with GH-producing pituitary adenoma</i>	
Idoia Martínez de Lapiscina Martín, Luis Castaño González, Nancy Elizabeth Portillo Nájera, Amaia Vela Desojo, Begoña Quintana San José, Itxaso Rica Echevarría	
Talla alta multifactorial	61
<i>Multifactorial tall stature</i>	
Paula Molina-Giraldo	
GH biológicamente inactiva en paciente con síndrome de Noonan	66
<i>Biologically inactive GH in a patient with Noonan syndrome</i>	
Marina Mora Sitja, María Sanz Fernández, Amparo Rodríguez Sánchez	
Tratamiento con hormona de crecimiento en panhipopituitarismo secundario a craneofaringioma	68
<i>Growth hormone treatment for panhypopituitarism secondary to craniopharyngioma</i>	
Cristina Naranjo González, María Laura Bertholt Zuber, María Concepción Freijo Martín, Khusama Alkadi Fernández	
Hipotiroidismo congénito refractario a altas dosis de levotiroxina	71
<i>Congenital hypothyroidism refractory to high doses of levothyroxine</i>	
Ana Pilar Nso Roca, Mercedes Juste Ruiz	
Diabetes neonatal transitoria	74
<i>Transient neonatal diabetes</i>	
Verónica María Padín Vázquez, José Luis Chamorro Martín, Lourdes Rey Cordo	
Bocio congénito.....	76
<i>Congenital goiter</i>	
Verónica María Padín Vázquez, José Luis Chamorro Martín, Lourdes Rey Cordo, Marcelino Pumarada Prieto	
Disgenesia gonadal mixta, mutación de <i>CYP21A2</i> y déficit de hormona de crecimiento.....	78
<i>Mixed gonadal dysgenesis, CYP21A2 mutation, and growth hormone deficiency</i>	
José Manuel Rial Rodríguez, Ana Portela Liste, Cristina Ontoria Betancort, Mónica Rivero Falero	
Macroadenoma productor de ACTH: criterios de curación e impacto en el potencial de crecimiento	81
<i>ACTH-producing macroadenoma: criteria for cure and impact on growth potential</i>	
Purificación Ros Pérez, Alba Manso Pérez, Nerea Lacámara Ormaechea, Itziar Martínez-Badás	
Mutación del gen <i>THRβ</i> y fenotipos distintos en la misma familia	87
<i>Mutation of the THRβ gene and different phenotypes in the same family</i>	
María Sanz Fernández, Marina Mora Sitja, Amparo Rodríguez Sánchez	
Cuando el estancamiento pondoestatural esconde algo más.....	90
<i>When weight-height stagnation is hiding something else</i>	
Ana Isabel Valladares Díaz, Aiza Carolina Hernández Villarroel, Estela Velasco, Celia Reig del Moral	

CASOS CLÍNICOS 2020

PRIMER PREMIO

Síndrome de enanismo primordial con microcefalia y disfunción endocrina múltiple (SSMED) debido a mutación en doble heterocigosis en el gen <i>XRCC4</i>	97
<i>Primordial dwarfism syndrome with microcephaly and multiple endocrine dysfunction (SSMED) due to a double heterozygous mutation in the XRCC4 gene</i>	
Marta Vara Callau, Marta Ferrer Lozano, Antonio de Arriba Muñoz, José Ignacio Perales Martínez, Álvaro Navarro Villanueva, María Teresa García Castellanos	
Lactante con hipercrecimiento y alteración tiroidea: ¿en qué debemos pensar?.....	101
<i>Infant with hypergrowth and thyroid dysfunction: what should we think about?</i>	
Andrea Bailén Vergara, Nuria Espinosa Seguí	

Acrodisostosis con resistencia multihormonal por mutación en el gen <i>PRKAR1A</i>	104
<i>Acrodisostosis with multihormone resistance due to PRKAR1A gene mutation</i>	
<i>María Clemente León, Yhoana Lorena Gómez Báez, Guiomar Pérez de Nanclares</i>	
Síndrome de Silver-Russell asociado a síndrome de QT largo; base molecular común descrita por primera vez.....	107
<i>Silver-Russell syndrome associated with long QT syndrome; a common molecular basis described for the first time</i>	
<i>Nuria Espinosa Seguí, María Martínez del Villar, José David Coves Mojica, Andrea Bailén Vergara, Manuel Roig Riu</i>	
Talla baja que no responde a hormona de crecimiento: síndromes poco conocidos.....	112
<i>Short stature unresponsive to growth hormone: little-known syndromes</i>	
<i>Ana Noelia Fernández Rodríguez, Rocío Quiroga González, Laura Regueras Santos, Marta Fernández Fernández</i>	
Cáncer de tiroides de rápida evolución	116
<i>Rapidly progressing thyroid cancer</i>	
<i>María Teresa Ovejero García, Ana Velázquez González, Blanca Sáez Gallego, Isabel González Casado</i>	
No todo PEG (Pequeño para Edad Gestacional) es solo PEG	119
<i>Not all SGA (Small for Gestational Age) are only SGA</i>	
<i>Nancy Portillo Nájera, Isabel Llano Rivas, Lucía Sentchordi Montané</i>	
Hipoglucemia neonatal	122
<i>Neonatal hypoglycaemia</i>	
<i>Aínoa Sarasúa Miranda, Ignacio Díez López, Marta del Hoyo Moracho</i>	
Talla baja y la importancia de una exploración minuciosa	125
<i>Short stature and the importance of a thorough examination</i>	
<i>Ana Velázquez González, María Teresa Ovejero García, Blanca Sáez Gallego, Isabel González Casado</i>	
Talla baja y síndrome de Klinefelter	129
<i>Short stature and Klinefelter syndrome</i>	
<i>Cristina Vernaza Obando, Lourdes Ibáñez Toda</i>	

CASOS CLÍNICOS 2022

PRIMER PREMIO

Déficit del transportador MCT8 tras estudio de hipotonía en un lactante	135
<i>MCT8 carrier deficiency after a hypotonia study in an infant</i>	
<i>Teresa García Castellanos, David Molina Herranz, Antonio de Arriba Muñoz</i>	
Paciente con restricción del crecimiento pre- y posnatal asociado a hipoplasia suprarrenal y otras características	137
<i>Patient with pre- and postnatal growth restriction associated with adrenal hypoplasia and other characteristics</i>	
<i>Laura Buceta Cuéllar, Ana Coral Barreda Bonis, Isabel González Casado</i>	
Galactorrea e hiperprolactinemia. ¿Diagnóstico de adenoma hipofisario o puede existir otra causa endocrinológica?	141
<i>Galactorrhea and hyperprolactinaemia: diagnosis of pituitary adenoma or could there be another endocrinological cause?</i>	
<i>Mirian Castañares Saiz, Pablo Alonso Rubio, Laura Bertholt Zuber, Teresa Torre González</i>	
¿Hipertiroidismo como causa principal o acompañante en una paciente puberal con pérdida de peso? ...	145
<i>Hyperthyroidism as the main or accompanying cause in a pubertal patient with weight loss?</i>	
<i>Mirian Castañares Saiz, Laura Bertholt Zuber, Pablo Alonso Rubio, Cristina Naranjo González</i>	
Hipotiroidismo autoinmune y síndrome de delección 22q11.2.....	149
<i>22q11.2 deletion syndrome and autoimmune hypothyroidism</i>	
<i>Ana García Zarzuela, Jesús Domínguez Riscart, Celia Morales Pérez, Alfonso Lechuga Sancho</i>	
Tejido tímico intratiroideo ectópico que imita un nódulo tiroideo maligno en una niña de 5 años	152
<i>Ectopic intrathyroidal thymic tissue mimicking a malignant thyroid nodule in a 5-year-old girl</i>	
<i>Núria González Llorens, Diego Yeste Fernández</i>	

Hipotiroidismo posquirúrgico mal controlado	156
<i>Poorly controlled post-surgical hypothyroidism</i>	
<i>Patricia Pilar Pérez Mohand, María de los Ángeles Gómez Cano</i>	
Tratamiento con hormona de crecimiento en paciente con síndrome de CHARGE.....	162
<i>Growth hormone treatment in a patient with CHARGE syndrome</i>	
<i>María Sanz Fernández, Marina Mora Sitja, Amparo Rodríguez Sánchez</i>	
Talla baja y alteración de la inmunidad debida a mutación germinal en el gen STAT3	165
<i>Short stature and impaired immunity due to germline mutation in the STAT3 gene</i>	
<i>Mariano Silva Hernández, Isabel González Casado, Agustín Remesal Camba</i>	

Revista Española Endocrinología Pediátrica recoge en este suplemento los casos clínicos que participaron en las ediciones 2018, 2020 y 2022 del 'Concurso Merck de Casos Clínicos'. Endocrinólogos pediatras, pediatras y residentes de pediatría de diferentes centros nacionales enviaron casos clínicos relacionados con el objetivo del concurso, que consistía en comunicar y compartir las experiencias en relación con el abordaje de la patología endocrinológica del paciente pediátrico en la práctica clínica.

Los casos clínicos fueron evaluados de manera anonimizada cada año por un comité científico integrado por cuatro profesionales de reconocido prestigio en el área de la endocrinología pediátrica. Debían cumplir con los criterios y normas específicas del respectivo concurso anual y fueron valorados según su calidad metodológica y criterios científicos objetivos.

Este suplemento es un recopilatorio de los casos clínicos aceptados para participar cada año, que aparecen tal como fueron remitidos al concurso respectivo; por tanto, no han pasado la revisión por pares requerida en la política editorial de la revista. Para la publicación se han recogido las autorizaciones de los autores, responsables del contenido del texto, quienes han confirmado contar con el consentimiento informado de los pacientes, padres y/o tutores para la publicación de imágenes en sus respectivos casos clínicos, cumpliendo con los estándares éticos para su publicación.

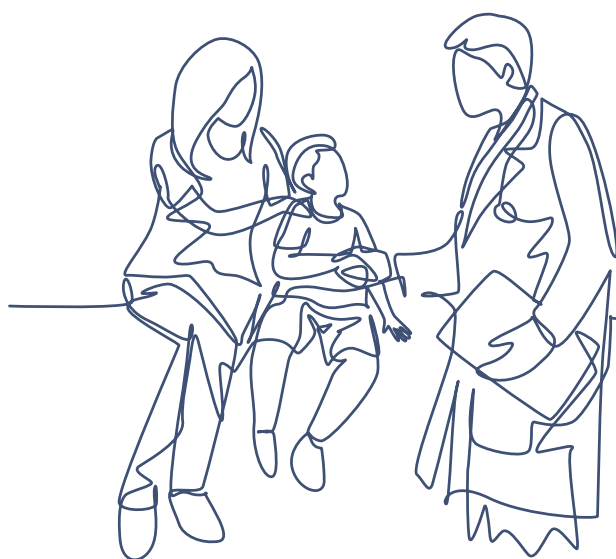
El número contiene 42 casos clínicos que abordan, como ya se ha comentado, diferentes patologías endocrinas en el paciente pediátrico. Los casos están organizados por el respectivo año de concurso en el que participaron, y destacan, al principio de cada bloque, los casos clínicos premiados.

El proyecto 'Concurso Merck de Casos Clínicos' se amplía con esta publicación del suplemento 'Casos Clínicos' en la *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, que ha sido editado con la colaboración de Merck, de tal manera que el contenido sea accesible a otros profesionales con dedicación a la endocrinología pediátrica, fortaleciendo el conocimiento práctico y la discusión sobre el diagnóstico y el seguimiento del niño con patología endocrinológica.

Lidia Castro Feijóo¹, Olga Ojeda Rifé²

¹Directora de la Revista Española Endocrinología Pediátrica

²Departamento médico de endocrinología y cardiometabolismo de Merck España



CASOS
CLÍNICOS
2018

PRIMER PREMIO

Hipercrecimiento por pubertad precoz de etiología infrecuente

Hypergrowth due to early puberty of uncommon aetiology

Montserrat Amat Bou, Marta Ramón Krauel

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona (España)

1. Motivo de consulta

Niño de 2 años y 6 meses remitido a consulta de endocrinología por talla alta e hipercrecimiento desde los 6 meses de vida. Los padres refieren vello púbico desde el nacimiento, que ha ido aumentando progresivamente. En los últimos meses asocia erecciones matutinas, acné y cambios frecuentes de humor.

2. Antecedentes familiares

Madre sana. Talla: 162 cm. Menarquia a los 12 años.
Padre sano. Talla: 179 cm. No recuerda la edad de desarrollo puberal, pero la refiere normal.
Padres no consanguíneos. No tiene hermanos.
Sin otros antecedentes familiares de interés.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado y sin patología.
Parto: eutócico. EG: 40 semanas. PN: 3.040 g (–0,9 DE), LN: 48,5 cm (–1,13 DE). Perinatal sin incidencias.
Alimentación completa. Sin alergias conocidas.
Desarrollo psicomotor adecuado.

4. Exploración física

Peso: 18 kg (+2,35 DE) (Figura 1).
Talla: 100,4 cm (+2,53 DE) (Figura 1).
Velocidad de crecimiento: 11,5 cm/año (+1,95 DE).
Macrogenitalismo con pene de tamaño > 2 DE.
Tanner A1P2G2 (volumen testicular: 6 mL/6 mL).

Correspondencia:
Montserrat Amat Bou
E-mail: montserrat.amat@sjd.es

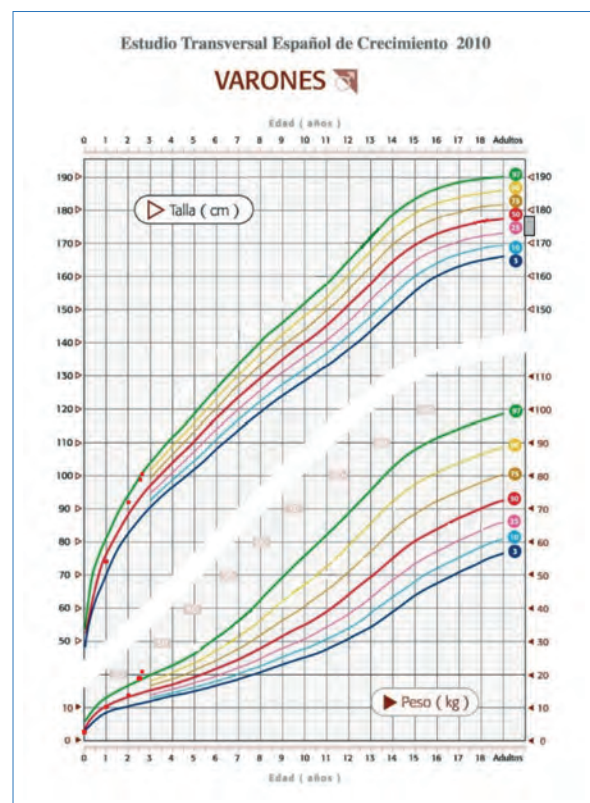


Figura 1. Gráfica de crecimiento inicial.

Sin lesiones cutáneas.
Acné leve.
Talla media parental: 177 cm (0,07 DE).

5. Exploraciones complementarias

- Edad ósea: 3 años y 6 meses (Greulich y Pyle).
- Analítica:
 - Hemograma: normal.

- Bioquímica:
 - Urea, 19 mg/dL; creatinina, 0,43 mg/dL; triglicéridos, 46 mg/dL; colesterol total, 155 mg/dL; HDL colesterol, 45 mg/dL; LDL colesterol, 100 mg/dL; ALT 23, UI/L; AST 35 UI/L.
 - TSH, 5,7 mU/L (0,3-4,5); T₄L 15 pmol/L (9,1-25). LH < 0,07 U/L; FSH 0,1 U/L; **testosterona, 210 ng/dL**; estradiol < 65 pmol/L. **IGF-1, 317 ng/mL** (55-297). 17-OH progesterona, 1 ng/mL; DHEA-S < 0,16 µg/mL; androstenediona < 1,1 nmol/L; coriagonadotropina < 1,2 U/L.
 - Test de estimulación con ACTH: 17OHP, 1,4 nmol/L (0'), 7 nmol/L (60').
- **RM cerebral e hipofisaria:** normal.
- **Ecografía abdominal y testicular:** normal. Testes de 40 mm de ecoestructura normal.
- Biopsia testicular: presencia de diferenciación espermatozoica hasta estadio de espermatogonia en algunos túbulos seminíferos presentes en la biopsia testicular y discreto incremento en el número de células de Leydig respecto del esperado.
- **Estudio genético:** mutación en el gen *LHCGR*. Mutación en heterocigosis p.Met398Thr. Genotipo: c.(1243 T>C (p.Met398Thr)) + (=). Mutación descrita previamente en un niño con pubertad precoz (J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3168-3172). Padres no estudiados.

6. Aproximación diagnóstica

- Pubertad precoz central (analítica con perfil gonadal no sugestivo):
 - Idiopática.
 - Secundaria a lesión en el SNC: sospecha inicial por frecuencia (RM normal).
 - Genética o familiar.
 - Secundaria a exposición previa a esteroides sexuales: hiperplasia suprarrenal congénita (test de ACTH normal) o síndrome de McCune-Albright.
- **Pubertad precoz periférica.** Testosterona elevada con LH y FSH indetectables:
 - Origen testicular:
 - Tumor de células de Leydig (ecografía y biopsia no sugestivas).
 - Tumor germinal productor de beta-hCG (beta-hCG normal).
 - **Testotoxicosis:** mutación activadora en el gen del receptor LH.
 - Síndrome de McCune-Albright (sin lesiones cutáneas).

- Origen suprarrenal (andrógenos suprarrenales indetectables):
 - Hiperplasia suprarrenal congénita.
 - Tumor suprarrenal productor de andrógenos.
- Origen exógeno

- Pseudopubertad precoz: hipotiroidismo (TSH y T₄L normales).

7. Aproximación terapéutica

Como consecuencia de la presencia de una mutación activadora en el receptor de LH (*LHCGR*), se produce la activación en la producción de testosterona por las células de Leydig, secreción que es independiente de la regulación hipotalámico-hipofisaria, por lo que se producen:

- Efectos androgénicos a nivel periférico: virilización y aceleración del crecimiento.
- Aromatización de andrógenos a estrógenos, que conlleva edad ósea avanzada y cierre de epífisis, por tanto, mal pronóstico de talla final.
- Inicio de pubertad precoz central secundaria por exposición a andrógenos.

El objetivo del tratamiento consistirá en:

- Disminuir el efecto de la testosterona con antianandrógenos. Se ha utilizado ketoconazol, espironolactona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona y bicalutamida.
- Evitar el incremento de los estrógenos por aromatización periférica que son responsables del cierre epifisario; inhibidores de la aromatasa (anastrozol).

8. Seguimiento de la evolución

Tras estudio y diagnóstico, a los 4 años de edad (edad ósea de 10 años), ante la aceleración marcada del crecimiento y la progresión de la edad ósea ([Figura 2](#)), se inicia tratamiento con inhibidor de la aromatasa y antiandrógeno según dosis descrita en casos previos: anastrozol 1 mg/día y bicalutamida 50 mg/día.

- 4 años.
- Peso: 25,5 kg (+3,09 DE).
- Talla: 125,5 cm (+5,18 DE).
- Velocidad de crecimiento: 14 cm/año (+6,02 DE).
- Macrogonitismo con pene de tamaño > 2 DE ([Figura 3](#)).
- Tanner A2P2G2 (volumen testicular 8 cm³/8 cm³).

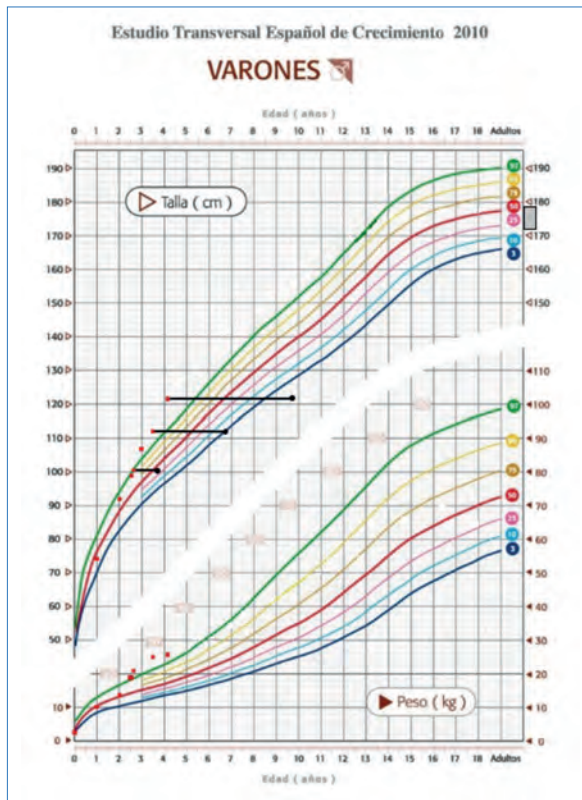


Figura 2. Gráfica de crecimiento pre-tratamiento.

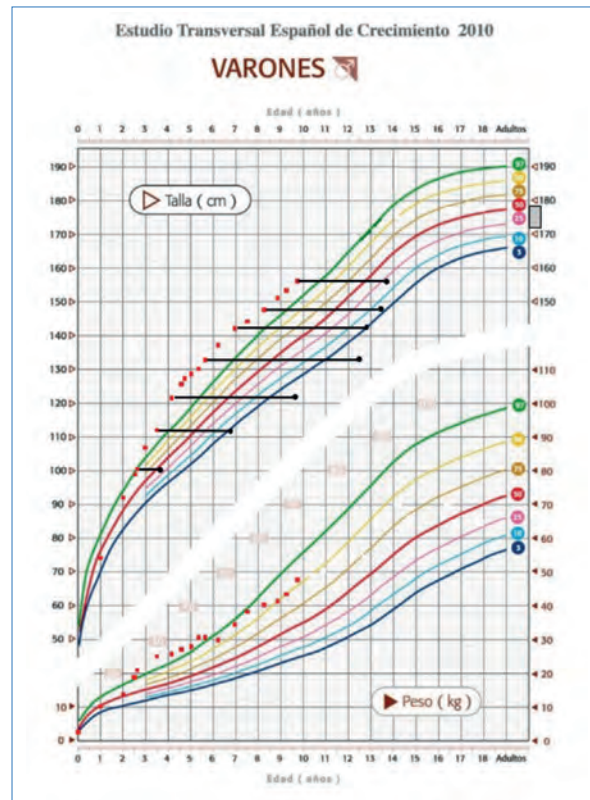


Figura 4. Gráfica de crecimiento post-tratamiento.



Figura 3. Imagen genitales (4 años de edad).

Se realiza monitorización del tratamiento con controles analíticos de función hepática sin presentar complicaciones.

A los 4 años y 9 meses, a pesar del tratamiento, refiere presencia de erecciones, cambios de humor y persiste la aceleración de la velocidad del crecimiento, junto con la progresión del tamaño testicular (testes 10 mL/10 mL). Se realiza test de leuprolida por sospecha de pubertad precoz central secundaria.

Test de leuprolida:

- LH, 0,8 U/L; FSH, 1,1 U/L; testosterona, 441 ng/dL (0').
- LH, 8,1 U/L; FSH, 5,1 U/L (180').
- LH, 2,2 U/L; FSH, 2 U/L; testosterona, 525 ng/dL (24 h).

El test apoya la sospecha diagnóstica, por lo que se asocia tratamiento con análogo de GnRH intramuscular (acetato de triptorelina 3,75 mg i.m. cada 28 días), con buena respuesta.

De manera progresiva ceden las erecciones, regresa el vello axilar y púbico, los testes regresan a un volumen de 6 cm³, se enlentece la velocidad de crecimiento, que se mantiene entre 4 y 5 cm/año, y la edad ósea permanece avanzada, pero estable (Figura 4).

- 10 años y 3 meses.
- Peso: 49,1 kg (+1,25 DE).
- Talla: 157,7 cm (+2,5 DE).
- Velocidad de crecimiento: 4,5 cm/año (−0,35 DE).
- Pene aumentado de tamaño, pero flácido.
- Tanner A1P2G2 (volumen testicular, 5 cm³/6 cm³).
- Edad ósea: 13 años y 9 meses.

A los 10 años y 3 meses se suspende el tratamiento con análogo de GnRH, tras 6 años de tratamiento y con edad ósea de 13 años y 9 meses, con posterior

progresión puberal adecuada y velocidad de crecimiento entre 6 y 7 cm/año; se mantiene tratamiento con anastrozol y bicalutamida sin complicaciones.

El último control se hace a los 12 años y 9 meses, y presenta talla de 170 cm (+2,16 DE), alcanzando prácticamente su talla media parental (Figura 5), con Tanner A3P4G3 (volumen testicular 12 cm³/12 cm³) y edad ósea de 15 años. No presenta ginecomastia ni mastalgia, relacionada en otros casos con el tratamiento. Se suspende la bicalutamida y se mantiene el anastrozol.

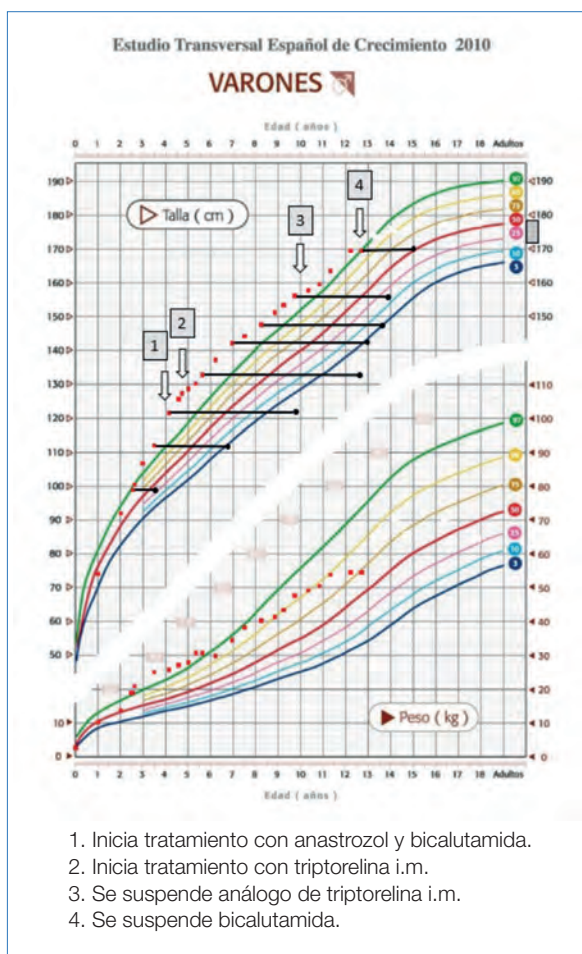


Figura 5. Gráfica de crecimiento completa.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Kor Y. Central precocious puberty in a case of late-diagnosed familial testotoxicosis and long-term treatment monitoring. *Hormones (Athens)* 2018; 17: 275-8.
2. Lane LC, Flowers J, Johnstone H, Cheetham T. Adult height in patients with familial male-limited precocious puberty and the role of an aromatase inhibitor in patient management. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31: 551-60.
3. Özcan B, Tahmiscioğlu Bucak F, Ceylaner S, Özcan R, Büyükcinal C, Ercan O, et al. Testotoxicosis: report of two cases, one with a novel mutation in LHCGR gene. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 242-8.
4. Yoshizawa-Ogasawara A, Katsumata N, Horikawa R, Satoh M, Urakami T, Tanaka T. Third-generation aromatase inhibitor improved adult height in a Japanese boy with testotoxicosis. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014; 23: 53-8.
5. Lenz AM, Shulman D, Eugster EA, Rahhal S, Fuqua JS, Pescovitz OH, et al. Bicalutamide and third-generation aromatase inhibitors in testotoxicosis. *Pediatrics* 2010; 126: e728-33.

SEGUNDO PREMIO

Acrogigantismo hipofisario en la infancia: abordaje prequirúrgico

Pituitary acrogigantism in childhood: a pre-surgical approach

Itziar Martínez Badás¹, Marina Balseiro Campoamor¹, Nerea Lacámara Ormaechea¹, Purificación Ros Pérez^{1,2}

¹ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Madrid (España)

² Profesor Asociado. Universidad Autónoma de Madrid (España)

1. Motivo de consulta

Niño de 7 años y 9 meses remitido por su pediatra por talla alta desde siempre e inicio de vello púbico en el último año asociado a aparición de olor apocrino y mínimo acné en la frente. No referían inicio de vello axilar ni aumento subjetivo de la velocidad de crecimiento. Sin tratamientos crónicos. Las tallas extraídas de la historia del centro de salud mostraban un claro incremento de la velocidad de crecimiento (VC) desde los 4 años hasta el momento actual, con talla en +2,3 DE a los 4 años y +4,6 DE en el momento de la primera consulta (Figura 1), ambas por encima de la talla diana (+0,63 DE).

2. Antecedentes familiares

Padres no consanguíneos.

Madre sana. Menarquia a los 12 años. Talla: 168 (p74; +0,65 DE).

Padre sano. Desarrollo puberal normal. Talla: 182 (p76; +0,71 DE).

Línea materna con tallas medias-altas, en la que destaca un primo que a los 16 años mide casi 2 m. Tallas medias-altas en la línea paterna (tío que mide 169 cm). Sin antecedentes de endocrinopatía, tumores endocrinológicos ni enfermedades autoinmunes.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado normal. Edad gestacional, 38 semanas; parto eutócico. PRN 3.200 g (p54; +0,12 DE), LRN no recuerda. Cribado de metabopatías normal.

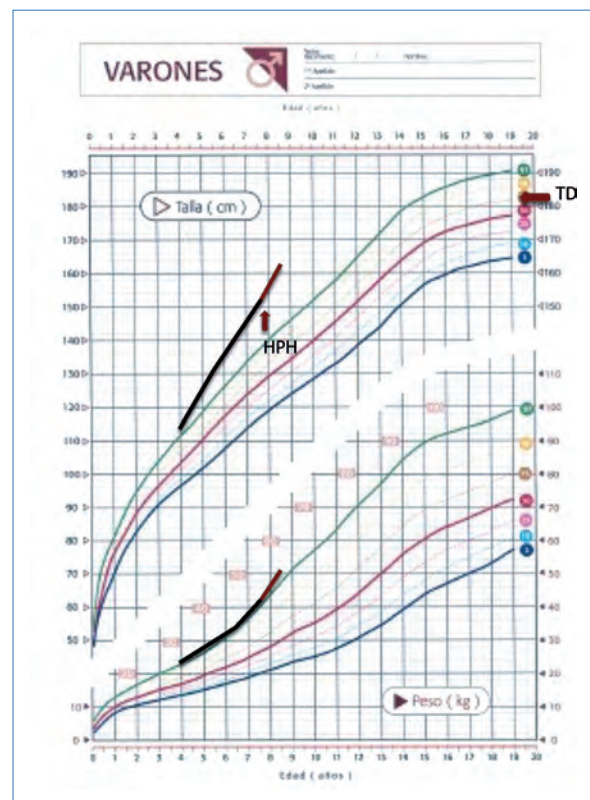


Figura 1. Representación gráfica de la curva de crecimiento y evolución del peso.

Correspondencia:

Itziar Martínez Badás

E-mail: itzimbadas@yahoo.es

Desarrollo psicomotor normal, buen rendimiento escolar. Sin otros antecedentes de interés, salvo ingreso por mastoiditis que precisó drenaje a los 5 años.

4. Exploración física

Con edad cronológica (EC) de 7 años y 9 meses: peso, 43 kg ($p > 99$; +2,92 DE); Talla, 153,4 cm ($p > 99$; +4,63 DE); IMC, 18,7 (+0,58 DE); TA, 108 mm Hg ($p 53$)/63 ($p 43$). Talla diana: $181,5 \pm 5$ cm ($p 73$; +0,63 DE).

Buen estado general (BEG) armónico, sin alteraciones óseas. ACP normal. Abdomen: normal. Neurológico: normal. Sin bocio. Desarrollo puberal: A1,G1,P2 testes de 2 mL por orquímetro de Prader, ambos en el escroto.

Con la sospecha de hipercrecimiento armónico patológico de comienzo precoz se solicita estudio inicial (analítica con eje hormonal somatotrópico, hormonas sexuales, hormonas tiroideas y edad ósea).

5. Exploraciones complementarias y evolución

- Con EC de 7 años y 9 meses destacan los siguientes resultados:
 - Función tiroidea: TSH 0,98 μ UI/mL, IGF-1 558 ng/mL (VN 55-420) IGFBP3 6 mcg/mL (VN 2-4).
 - Eje gonadal y suprarrenal: testosterona < 10 ng/dL; FSH, 0,8 mUI/mL; LH < 0,1 mUI/mL; 17-OHP 1 ng/mL (VN: 0,14-0,69); DHEAS, 139,04 μ g/dL (VN: 0,8-18), cortisol, 6,4 μ g/dL (VN: 6-15).



Figura 2. Edad ósea a los 9 años y 6 meses para una EC de 7 años y 9 meses.

- La edad ósea (EO) fue de 9 años y medio para una EC de 7 años y 9 meses, y una edad talla de 12 años (Figuras 1 y 2).
- Se realiza exploración física a los 8 años y 7 meses, y se objetiva velocidad de crecimiento muy elevada (+3 DE):
 - Peso, 49,8 kg ($p > 99$); talla, 162 cm ($p > 99$; +4,99 DE); IMC, 18,98; velocidad de crecimiento, 9,8 cm/año ($p > 99$; +3,07 DE).
 - Desarrollo puberal A1P2-3. Testes: 3 cm³ el derecho y 3-4 cm³ el izquierdo por orquímetro de Prader.
 - Función tiroidea: TSH, 1,18 μ UI/mL (0,35-5).
 - Función gonadal y suprarrenal: FSH, 0,7 mUI/mL; LH < 0,1 mUI/mL; 17-OHP, 0,83 ng/mL (VN: 0,14-0,69); testosterona, 10 ng/dL.
 - Eje de crecimiento: IGF-1, 700 ng/mL (VN: 55-420, Z score +3,89 DE); IGFBP3, 6 μ g/mL (VN: 2-4).
 - Prolactina: 55.20 ng/mL (2,7-17,7).
 - EO: 11 años para una EC de 8 años y 7 meses. Edad talla de 15 años.
 - Cariotipo 46,XY normal.
- Ante la sospecha de acrogigantismo por hipersecreción de GH (elevación de IGF1, IGFBP3, así como GH basal), se realiza test de supresión de GH y resonancia magnética (RM) craneal.
 - El test de supresión de GH con glucosa i.v. muestra la secreción autónoma de GH sin frenación (Tabla 1):
 - RM: se realiza estudio mediante cortes sagitales y coroneales potenciados en T1 y T2 sin y tras la administración de contraste (gadolinio i.v.). Glándula hipofisaria de tamaño conservado (10 mm de diámetro longitudinal), y la neurohipófisis presenta una intensidad normal. En

Tabla 1. Test de supresión de GH con glucosa i.v.

	Glucosa (mg/dL)	GH (ng/mL)
Basal 1. ^a	81	11,5
Basal 2. ^a	82	10,9
30 min	137	12,4
60 min	139	9,04
90 min	116	6,88
120 min	104	7,39



Figura 3. Imagen de la RM con corte coronal, sin contraste.

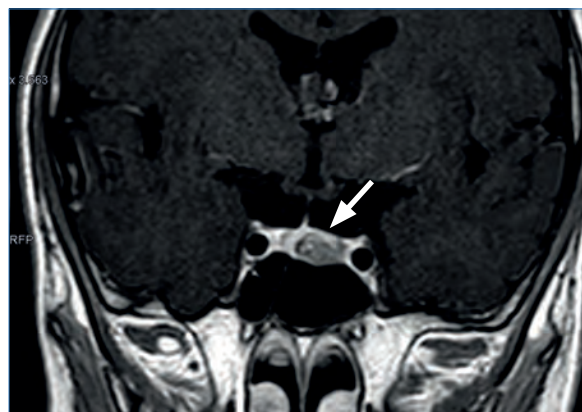


Figura 4. Imagen de la RM con corte coronal, con contraste.

la vertiente izquierda de la glándula hipofisaria se visualiza un nódulo discretamente hipointenso en secuencias potenciadas en T1, que, tras la administración de contraste paramagnético, presenta un defecto de repleción en relación con adenoma hipofisario de 10 × 6 mm (diámetro transversal × longitudinal). Tallo hipofisario de grosor normal, lateralizado hacia la derecha. No hay evidencia de alteraciones de la cisterna pentagonal. Los senos cavernosos son normales y se observan arterias carótidas intracavernosas permeables y de calibre normal. Nervio trigémino de trayecto y morfología conservada (Figuras 3 y 4).

- Valoración por oftalmología de fondo de ojo y campimetría normal.

6. Aproximación diagnóstica

La **talla alta** puede deberse a múltiples etiologías, como talla alta familiar, pubertad precoz, hipertiroidismo e hipercrecimiento asociado a otros síndromes (Sotos, Klinefelter...) excepcionalmente se debe a **hiperproducción de GH**, como en el caso que presentamos. El análisis de la curva de crecimiento con talla por encima de +4,5 DE no acorde con la talla diana, la aceleración progresiva y precoz de la VC, y el avance de la EO sin comienzo de signos puberales deben orientar hacia una hipersecreción de GH y acrogigantismo.

La analítica inicial con incremento de los niveles de los factores de crecimiento, especialmente IGF-1, por encima del rango normal para la edad, y la exploración prepuberal (estadio I de Tanner) apoyaban la sospecha de hipersecreción de GH frente a la opción de pubertad precoz. Por otra parte, la asociación de niveles altos basales de prolactina (PRL) apoyaba la sospecha clínica de acrogigantismo, ya que algunas mutaciones causantes de acrogigantismo, como la microduplicación Xq26.3 que incluye el gen *GPR101*, cursan también con hiperprolactinemia, como se comenta posteriormente.

El resultado del test de sobrecarga oral de glucosa para supresión de GH (técnica de referencia para el diagnóstico de gigantismo hipofisario) y el resultado de la prueba de imagen en la RM establecieron el diagnóstico de **gigantismo hipofisario secundario a adenoma hipofisario**.

El gigantismo hipofisario es una patología rara que, por definición, afecta a la edad pediátrica y se define como un crecimiento excesivo secundario a un incremento en la secreción de GH antes de la fusión de las epífisis. Los adenomas hipofisarios pueden aparecer de forma esporádica y aislada o formando parte de otros síndromes, como MEN1, MEN4, complejo de Carney o síndrome de McCune-Albright.

Se han descrito múltiples anomalías genéticas asociadas y, aunque hasta en el 50% de los casos no se llega a un diagnóstico genético, una de las causas más frecuentes es la **mutación del gen *AIP***, descrita en familias con adenoma hipofisario aislado (FIPA). Esta mutación se asocia a un gigantismo de diagnóstico durante la infancia y es más frecuente en varones. Se transmite con herencia autosómica dominante con penetrancia variable y se comporta de forma más agresiva con adenomas de mayor tamaño y extensión a otras estructuras. Otra causa recientemente descrita de acrogigantismo es la **microduplicación Xq26.3 que incluye el gen *GPR101***, descrita en el síndrome de X-LAG. Los pacientes con síndrome de X-LAG tienen un peso y una talla normales en el nacimiento, inicio del aumento de la velocidad de crecimiento muy precoz, antes de los 2 años, y una edad de diagnóstico generalmente antes de los 5 años, y es algo más frecuente en las mujeres. La mayoría de estos pacientes presenta niveles elevados de prolactina, motivo por el que la primera sospecha de diagnóstico en nuestro paciente sería el síndrome de X-LAG. En este sentido, conocer el resultado del estudio genético y la anatomía patológica sería importante para hacer un diagnóstico definitivo, realizar consejo genético y conocer el pronóstico de la enfermedad.

Dado que las mutaciones pueden aparecer tanto en línea germinal como somática, en algunas ocasiones el estudio genético puede ser negativo si no se analiza la pieza quirúrgica.

En nuestro paciente con clínica de hipercrecimiento de inicio temprano, niveles elevados de GH, IGF-1 y PRL, y sin antecedentes familiares de interés, habría que descartar la microduplicación del gen *GPR101* como primera opción diagnóstica. Dado que se trata de un varón, la mutación podría estar únicamente en el tejido tumoral (mutación somática). La segunda opción podría ser la detección de mutaciones en el gen *AIP*.

7. Aproximación terapéutica

El objetivo del tratamiento es la normalización de la producción hormonal y la disminución o desaparición del tumor. Para conseguir este objetivo podemos optar por tres modalidades terapéuticas: cirugía, radioterapia o tratamiento farmacológico.

La decisión sobre el tratamiento es individualizada, depende de las características de cada paciente y del tumor. En ocasiones puede ser necesario más de un tratamiento.

1. Cirugía: la cirugía transesfenoidal es, en general, la primera opción de tratamiento para microadenomas o macroadenomas, tanto en niños como en adultos, puesto que es una técnica segura y puede ser curativa. Dada la baja incidencia de adenomas hipofisarios en los niños, los resultados de la cirugía dependen directamente de la experiencia del neurocirujano, del tamaño del tumor y de la afectación de estructuras. En diferentes estudios retrospectivos se han visto mayor número de complicaciones y recurrencias en niños que en adultos.
2. Radioterapia: la irradiación craneal puede ser un tratamiento coadyuvante en algunos casos, pero su uso en niños tiene muchas desventajas, como el retraso en la efectividad e importantes efectos secundarios, como panhipopituitarismo, problemas de aprendizaje, alteraciones emocionales y obesidad. De forma general, la radioterapia en niños con tumores hipofisarios debería evitarse en la medida de lo posible y no constituye una primera opción.
3. Tratamiento farmacológico: el desarrollo de nuevos fármacos en los últimos años ha contribuido a la mejora en el tratamiento de los adenomas hipofisarios y está indicado en los pacientes en los que el exceso de GH no se consigue controlar o en los que la cirugía no es una opción. Entre los fármacos disponibles se incluyen:

- La bromocriptina (análogo de la dopamina) con eficacia variable en disminuir los niveles de GH.
- La octreotida (análogo de la somatostatina) (SST) es muy eficaz en el tratamiento de adultos y niños con exceso de GH, y ha desplazado a la bromocriptina, siendo el tratamiento más usado. Se administra de forma subcutánea.
- La terapia combinada con bromocriptina y octreotida también ha sido eficaz en niños con gigantismo hipofisario.
- La lanreotida (análogo de la somatostatina de liberación retardada) es otro fármaco disponible. Se administra de forma intramuscular cada 2-4 semanas, es seguro y eficaz en el tratamiento de la acromegalia en adultos, pero la experiencia en pediatría es limitada.
- Por último, el pegvisomant es un antagonista competitivo del receptor de GH. Tiene alta afinidad por el receptor y previene su dimerización. Se están realizando estudios en pacientes pediátricos y parece eficaz en varios casos de adenomas hipofisarios secretores de GH que no respondieron a otros fármacos.

Los niños con hipersecreción de GH y mutaciones en X-LAG (microduplicaciones y mutaciones *GPR101*) responden mal a los análogos de SST y a la radioterapia. Tras la cirugía, los casos no controlados pueden responder al pegvisomant. Por otro lado, estudios *in vitro* muestran control de la secreción de GH y prolactina utilizando antagonistas del receptor de la GHRH, lo que abre una vía más eficaz de tratamiento de este síndrome.

En nuestro caso, se explicaron las diferentes opciones terapéuticas a la familia y se les planteó tratamiento quirúrgico como primera opción, para lo que decidieron solicitar una segunda opinión y optar por tratamiento quirúrgico en otro centro.

Ha sido intervenido en dos ocasiones y en el momento actual no presenta déficits hormonales.

8. Conclusiones

Destacamos la importancia del análisis de la **curva de crecimiento** en la edad pediátrica como **herramienta básica de aproximación diagnóstica en un paciente con hipercrecimiento**. En nuestro caso, la aceleración de la VC de inicio precoz con ausencia de signos puberales, junto con los niveles elevados de factores de crecimiento (IGF-1 e IGFBP3), orientaron, desde el inicio, al **exceso de producción autónoma de GH** como responsable de su hipercrecimiento y acrogigantismo. No obstante, un análisis detenido de

la curva de crecimiento en edades más tempranas podría haber ayudado, probablemente, a un diagnóstico más precoz. La **RM** confirmó la existencia de un adenoma hipofisario responsable de la hiperproducción de GH y se estableció como **primera opción terapéutica la cirugía**.

Por otra parte, la **asociación de hiperprolactinemia** nos permitió, como clínicos, hacer una primera aproximación, incluyendo como principales dianas a estudio la **microduplicación Xq26.3 (gen *GPR101*)**, **característica del síndrome X-LAG, y el gen *AIP***.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Eugster EA. Pituitary gigantism. UpToDate June 2017.
2. Castaño L, Martínez de la Piscina I, Portillo N, Rica I. Adenomas hipofisarios: impacto clínico de los hallazgos moleculares. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2017; 6 (Supl): S35-45.
3. Rostomyan L, Daly AF, Beckers A. Pituitary gigantism: causes and clinical characteristics. Étiologies et caractéristiques cliniques du gigantisme hypophysaire. Ann Endocrinol (Paris) 2015; 76: 643-9.
4. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, Rostomyan L, Lee M, Facuz FR, et al. X-linked acrogigantism (X-LAG) syndrome: clinical profile and therapeutic responses. Endocr Relat Cancer 2015; 22: 353-67.
5. Daly AF, Lysy PA, Desfilles C, Rostomyan L, Mohamed A, Caberg JH, et al. GHRH excess and blockade in X-LAG syndrome. Endocr Relat Cancer 2016; 23: 161-70.
6. Rodd C, Millette M, Iacovazzo D, Stiles CE, Barry S, Evanson J, et al. Somatic GPR101 duplication causing x-linked acrogigantism (XLAG)-diagnosis and management. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 1927-30.
7. Iacovazzo D, Caswell R, Bunce B, Jose S, Yuan B, Hernández-Ramírez LC, et al. Germline or somatic GPR101 duplication leads to X-linked acrogigantism: a clinico-pathological and genetic study. Acta Neuropathol Commun 2016; 4: 56.
8. Daly AF, Yuan B, Fina F, Caberg JH, Trivellin G, Rostomyan L, et al. Somatic mosaicism underlies x linked acrogigantism syndrome in sporadic male subjects. Endocr Relat Cancer 2016; 23: 221-33.

Carcinoma papilar de tiroides en adolescente con hipotiroidismo congénito

Papillary thyroid carcinoma in an adolescent with congenital hypothyroidism

Cristina Armero Bujaldón¹, María Caimari Jaume¹, Raquel Segovia Ortí¹, Lara Castro Corral²

¹ Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca (España)

² Servicio de Pediatría. Hospital Comarcal de Inca. Palma de Mallorca (España)

1. Motivo de consulta

Paciente adolescente de 15 años controlada en consultas externas de endocrinología infantil por hipotiroidismo congénito en tratamiento sustitutivo con levotiroxina en la que se detecta nódulo en el lóbulo tiroideo izquierdo de 3 cm.

2. Antecedentes familiares

Padres sanos no consanguíneos.

Madre con menarquia a los 11 años. Talla de la madre: 160 cm (p25, -0,69 DE).

Talla del padre: 175 cm (p36, -0,38 DE).

Talla diana: 161 ± 5 cm (p31, -0,52 DE).

Hermana sana. No refieren antecedentes familiares de alteraciones tiroideas, otras enfermedades autoinmunes ni cáncer.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado, sin incidencias. Sin hábitos tóxicos ni infecciones. Parto por cesárea a las 42 semanas de gestación. Utilización de yodo en el paritorio.

Somatometría en el nacimiento: peso, 3.950 g (p89, +1,25 DE); longitud, 52 cm (p82, +0,93 DE); perímetro cefálico, 36 cm (p77, +0,76 DE). Lactancia artificial.

Hipotiroidismo primario congénito con detección en cribaje de metabolopatías. A los 21 días de vida: TSH,

281 µUI/mL (0,73-4,77); tiroxina libre (T₄L), 1 ng/dL (0,68-2,53); tiroglobulina, 288 ng/mL (< 112,8). Con un índice de Letarte de 7,6 con somnolencia, problemas en la alimentación, llanto ronco, hipoactividad, estreñimiento y, en la exploración física, facies cretínica, macroglosia e hipotonía axial. Se descarta agenesia mediante gammagrafía tiroidea y ecografía normales con tiroides *in situ*. Se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina 10 µg/kg/día con buena evolución, adecuada adherencia al tratamiento con normalización de los niveles de TSH, y crecimiento y desarrollo psicomotor adecuados. La revaloración a los 3 años de edad pone de manifiesto un hipotiroidismo congénito permanente con una gammagrafía normocaptante, con la sospecha de dishormonogénesis. No se puede completar estudio y se prosigue con tratamiento sustitutivo. La dosis de mantenimiento de levotiroxina se va ajustando para mantener niveles adecuados de TSH, en el momento de aparición del nódulo, con dosis de 2 µg/kg/día. Durante su seguimiento no presenta otras comorbilidades.

4. Exploración física

Peso: 52,2 kg (p36, -0,37 DE). Talla: 158,6 cm (p29, -0,56 DE). IMC: 20,75 (p45, -0,14 DE). Nódulo visible en el lóbulo tiroideo izquierdo de unos 3 cm, movilizable, blando, no doloroso. No presenta adenopatías cervicales. Resto de la exploración física anodino. Tanner completo.

5. Exploraciones complementarias

Ecografía tiroidea: lóbulo tiroideo izquierdo isoecogénico de 2 × 2,6 cm con presencia de un nódulo que ocupando gran parte de éste en el tercio superior-medio de 1,5 × 2,5 × 3 cm, delimitado, hipoecoico, hipervas-

Correspondencia:

Cristina Armero Bujaldón

E-mail: kriss_kriss38@hotmail.com

cularizado, con predominio en periferia, patrón elastográfico II/IV. Presencia de otro nódulo heterogéneo de 0,4 × 0,56 × 0,69 cm en el tercio superior. Lóbulo tiroideo derecho de 1,3 × 1,88 × 3,7 cm, sin nódulos.

Punción aspiración con aguja fina (PAAF): citología negativa para malignidad. Compatible con nódulo folicular benigno.

Analíticas previas con niveles de TSH y T₄ en rango. A los 12 años: TSH, 2,9 µUI/mL (0,35-4,95); T₄L, 1,26 ng/dL (0,7-1,48).

Analítica al inicio del estudio del nódulo tiroideo con anticuerpos antitiroglobulina negativos; tiroglobulina, 1.532 ng/mL (N < 12,5); TSH, 25 µUI/mL (0,35-4,95); T₄L, 1 ng/dL (0,7-1,48).

Estudio genético de dishormonogénesis: se identifican dos mutaciones heterocigotas exones 13 y 15 del gen *TPO*. La primera c.2386G>A provoca cambio de aminoácido por asparagina y alteración del *splicing*. La segunda c.2578G>A produce también un cambio de glicina a arginina.

6. Aproximación diagnóstica

Carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado en una paciente con hipotiroidismo congénito permanente de probable causa dishormonogénica.

7. Aproximación terapéutica

Se presenta el caso en el comité de tumores y, dado el tamaño, se decide realizar una hemitiroidectomía izquierda. El aspecto macroscópico intraoperatorio del nódulo es muy vascularizado y adherido a la tráquea en su porción más lateral. El resultado de la anatomía patológica muestra un carcinoma diferenciado de tiroides variante papilar. Estadío T2.

Anatomía patológica de pieza quirúrgica hemitiroidectomía izquierda: la tumoración presenta superposición nuclear, con núcleos redondeados/alargados en su mayor parte, con hendiduras, aunque no prominente, coloide denso, folículos irregulares, así como núcleos lavados y aisladas pseudoinclusiones. No se han observado cuerpos de psamoma, papilas o hendiduras de forma difusa. Se orienta como carcinoma bien diferenciado de patrón folicular de 2,2 cm, encapsulado, con características nucleares focales de carcinoma papilar. Mínima invasión de la cápsula y márgenes quirúrgicos muy focalmente afectados. Ausencia de invasión linfática/vascular. Estadío T2. Tejido no tumoral. Bocio multinodular con marcada atipia nuclear.

Dado el hallazgo, se decide completar la tiroidectomía con hemitiroidectomía derecha y vaciamiento central

izquierdo profiláctico. Los resultados de la anatomía patológica fueron hiperplasia nodular de tiroides con cambios compatibles con bocio dishormonogénico con ausencia de malignidad en el lóbulo tiroideo izquierdo y ganglios linfáticos centrales libres de infiltración tumoral. Estadío N0.

La paciente cumple en este momento los criterios de bajo riesgo según los niveles definidos por la Asociación Americana de Tiroides (ATA).

El postoperatorio cursa sin incidencias. Recibe profilaxis con calcio oral durante un mes con niveles correctos sin hipoparatiroidismo posterior. Analítica a los 10 días postintervención con: calcio total, 10 mg/dL; TSH, 0,032 µUI/mL; T₄L, 1,56 ng/dL; PTHi, 41,4 pg/mL; 25-OH-vitamina, 32 ng/mL.

Tras 12 semanas de la intervención, se procede a la reestadificación del riesgo mediante tiroglobulina y rastreo con yodo radioactivo. Para permitir una elevación de la TSH, se sustituye previamente levotiroxina por liotironina (triyodotironina, T₃) hasta dos semanas antes del rastreo. Se administran 80 mCi de I-131 y, en la lectura a las 72 horas, no se objetivan restos tiroideos ni evidencia de patología tiroidea locorregional ni a distancia. Niveles de tiroglobulina < 0,04 ng/dL con anticuerpos antitiroglobulina 0,56 U/L (negativos).

Se trata, pues, de un tumor diferenciado de tiroides en estadío T2N0M0.

A pesar del nivel de riesgo bajo, dada la mayor frecuencia de enfermedad extensa en la población pediátrica, durante el primer año se realiza test de estimulación con TSHRH para valorar los niveles de tiroglobulina estimulada. El resultado del test es normal, con tiroglobulina < 0,04 ng/dL, y los niveles menores de 2 ng/mL indican remisión de la enfermedad.

8. Seguimiento de la evolución

Se realiza seguimiento posterior cada seis meses con medición periódica de la TSH, la tiroglobulina y los anticuerpos antitiroglobulina, así como ecografía tiroidea. Por el momento, tras tres años de seguimiento, ha presentado buena evolución, con marcadores negativos, y no presenta recidiva del cáncer.

9. Comentarios

Se presenta el caso de un carcinoma papilar de tiroides (CPT) en una adolescente con hipotiroidismo congénito con sospecha de causa dishormonogénica. La etiología dishormonogénica constituye la segunda causa de hipotiroidismo congénito permanente después de las disgenesias tiroideas.

Los mecanismos implicados en el desarrollo del CPT en la dishormonogénesis no están claros. El estímulo continuado de niveles elevados de TSH se ha visto involucrado en el desarrollo de nódulos, hiperplasia folicular y atipias en pacientes con dishormonogénesis^{1,2}. De hecho, los cambios anatomopatológicos en la dishormonogénesis pueden mimetizar los hallazgos encontrados en malignidad, y su diagnóstico diferencial constituye un reto³. En el caso de nuestra paciente, el buen control tiroideo disminuye la probabilidad de que éste pudiera ser el mecanismo fisiopatológico. Asimismo, tampoco presentaba otros factores de riesgo conocidos, como exposición a radiaciones ionizantes. En la bibliografía existen varios casos publicados similares de CPT en hipotiroidismo congénito dishormonogénico sin otros factores de riesgo y con buen control tiroideo, asociados a distintos defectos en la síntesis de las hormonas tiroideas^{1,2,4}. Como conclusión, son necesarios más estudios para determinar el riesgo de cáncer de estos pacientes. En todo caso, es necesario el cribado de cáncer en pacientes con factores de riesgo y nódulos tiroideos solitarios asintomáticos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Drut R, Moreno A. Papillary carcinoma of the thyroid developed in congenital dysmorphogenetic hypothyroidism without goiter: diagnosis by FNAB. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 707-9.
2. Orellana MJ, Fulle A, Carrillo D, Escobar L, Ebensperger A, Martínez R, et al. Carcinoma papilar de tiroides en un niño con hipotiroidismo congénito dishormonogénico. Reporte de un caso. *Rev Chil Pediatr* 2016; 87: 504-9.
3. Braham E, Ben Rejeb H, Marghli A, Kilani T, El Mezni F. A rare and particular form of goiter to recognize. *Ann Transl Med* 2013; 1: 21.
4. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association guidelines task force on pediatric thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25: 716-59.

Poliuria y polidipsia: no siempre es diabetes

Polyuria and polydipsia: it is not always diabetes

Antonio de Arriba Muñoz, Irene Baquedano Lobera, Ana María Mateo Ferrando, Beatriz Floriano Ramos

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

1. Motivo de consulta

Paciente de 11 años remitida a urgencias por su pediatra del centro de salud para estudio de poliuria y polidipsia asociado a dolor abdominal y anorexia de 15 días de evolución.

2. Antecedentes familiares

Talla del padre: 160 cm. Talla de la madre: 150,3 cm (menarquia a los 9 años). Resto de antecedentes sin interés para el proceso actual.

3. Antecedentes personales

Embarazo bien controlado y suplementado. Parto en la semana 41 de edad gestacional. Peso de la RN: 2.950 g. Longitud de la RN: 49 cm. Apgar: 9/10. Cribado neonatal normal. En tratamiento con hormona de crecimiento desde los 10 años por déficit de hormona de crecimiento.

4. Exploración física

Edad: 11 años.

Peso: 28 kg (-1,59 DE).

Talla: 128 cm (-2,86 DE).

TA: 100/65 mm Hg.

Buen estado general, ligera palidez cutánea, lengua seca, bien perfundida, pliegue negativo.

Signos meníngeos negativos. Sin exantemas ni petequias.

ACP y abdomen normal. ORL sin hallazgos.

Exploración tiroidea sin objetivar presencia de nódulos o bocio.

5. Exploraciones complementarias

- Bioquímica general con colesterol y triglicéridos normales incluida glucemia de 92 mg/dL. Enzimas hepáticas normales.
- Hemograma normal. Estudio del hierro sin alteraciones. Iones normales.
- Función tiroidea: TSH, 1,53 μ UI/mL; T₄L, 0,9 ng/dL.
- Calcio, 13,4 mg/dL; fósforo, 2,2 mg/dL; PTH, 443,8 pg/mL; fosfatasa alcalina, 340 U/L.
- Ca/Cr en la orina, 0,54.
- Vitamina D, 31,7 nmol/L.

6. Evolución clínica

Remitida para estudio de poliuria y polidipsia en la que se objetiva en analítica realizada una hipercalcemia sintomática de 13,4 mg/dL asociada a elevación de la paratohormona (443,8 pg/mL). Debido a la sintomatología, se inicia tratamiento para la hipercalcemia con hiperhidratación y diuréticos (furosemida), con pobre respuesta inicial.

Se completa el estudio con la realización de una ecografía tiroidea, en la que se observa un nódulo de 13 x 6 mm posterior al lóbulo tiroideo derecho ([Figura 1](#)), sugestivo de adenoma paratiroideo derecho. A las 24 horas, se añade tratamiento con corticoides i.v. sin observar mejoría, por lo que, a las 48 horas, debido a la persistencia de la clínica y los valores elevados de

Correspondencia:

Antonio de Arriba Muñoz

E-mail: adearriba@salud.aragon.es

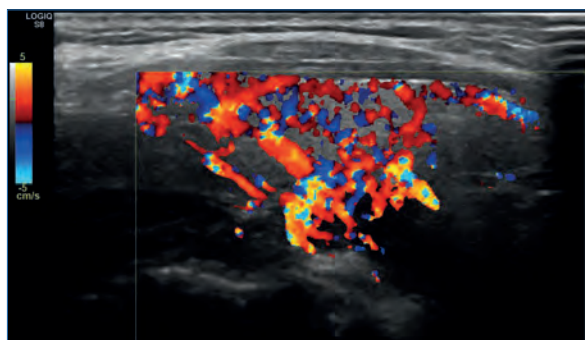


Figura 1. Ecografía cervical.

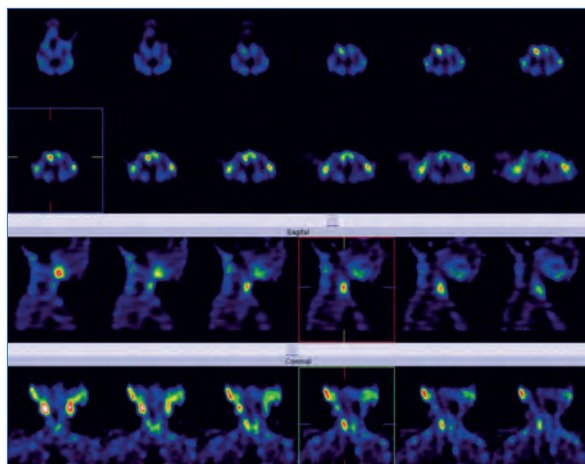


Figura 2. Gammagrafía: presencia de adenoma paratiroideo derecho.



Figura 3. Osteopenia generalizada: síndrome del hueso hambriento.

calcio, se decide iniciar tratamiento con bisfosfonatos, que resulta efectivo; únicamente presenta fiebre las primeras 24 horas del tratamiento, que cede posteriormente de forma espontánea.

Se realiza una gammagrafía paratiroidea y una resonancia magnética cervical que informan de adenoma paratiroideo derecho (Figura 2); radiografía de mano (Figura 3) con presencia de osteopenia generalizada; y DEXA lumbar, que presenta un resultado de $-1,9$ DE. Además, se descartan alteraciones en eco abdominal y se realiza estudio de VIP, gastrina, glucagón y orina de 24 horas para el estudio de las catecolaminas, que resultan normales. Se realiza un estudio genético que descarta la presencia de síndromes poliglandulares o neoplasia endocrina múltiple.

7. Aproximación diagnóstica

Hiperparatiroidismo secundario a adenoma paratiroideo único.

8. Aproximación terapéutica

Tras la estabilización de los niveles de calcio con tratamiento médico, se añade tratamiento con vitamina

D y fósforo, y se realiza una cirugía programada del adenoma. Primero se realiza una ecografía cervical intraoperatoria, que localiza tumoración hipervascular hipocogénica polilobulada, bien delimitada, posterior al lóbulo tiroideo derecho, de $4,6 \times 6,5 \times 13,2$ mm. Se realiza una determinación inicial de la PTH ($346,6$ pg/mL); tras esto, se realiza una cervicotomía transversa supraxifoidea y se localiza el adenoma paratiroideo; y se realiza una nueva determinación pinzando el adenoma (PTH, $719,5$ pg/mL). Si se pinza adecuadamente, los valores deben ascender respecto a la determinación basal. Se realiza la resección del adenoma y se realizan controles a los 15 y 25 minutos, previo al cierre quirúrgico, para objetivar la disminución adecuada de los niveles (PTH $41,5$ y $25,5$ pg/mL). En la biopsia intraoperatoria se confirma la presencia de tejido paratiroideo compatible con adenoma de paratiroides.

9. Seguimiento de la evolución

Posteriormente, tiene un postoperatorio sin incidencias, y prosigue el tratamiento con vitamina D y fósforo. Presenta evolución satisfactoria, con desaparición de los síntomas y controles de calcio, fósforo y PTH dentro de la normalidad. Durante los días del ingreso y hasta 3 meses después de la cirugía, se decide sus-

pende el tratamiento con hormona de crecimiento, a pesar de que no parece existir relación entre dicha medicación y la presencia del adenoma. No se hallan antecedentes familiares de enfermedades hormonales.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Kowalski GJ, Buła G, Żądło D, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Primary hyperparathyroidism. Endokrynol Pol 2020; 71: 260-70.
2. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, et al; International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop. J Bone Miner Res.2022; 37: 2293-314.
3. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Primary hyperparathyroidism. Med Clin (Barc) 2018; 150: 226-32.

Talla baja patológica en dos hermanos afectos del síndrome de osteoporosis-pseudoglioma

Pathological short stature in two siblings with osteoporosis-pseudoglioma syndrome

María Gloria Bueno Lozano, Ángela Ascaso Matamala, María Teresa Llorente Cereza, Feliciano Ramos Fuentes

Servicio de Pediatría. Secciones de Genética y Endocrinología Pediátricas. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza (España)

1. Motivo de consulta

Presentamos a dos pacientes, hermanos, mujer de 15 años (caso 1) y varón de 2,9 años (caso 2), con cuadro clínico consistente en retraso del crecimiento, ceguera bilateral, dolores generalizados y asociado a múltiples fracturas óseas de huesos largos desde el primer año de vida. Cociente intelectual normal.

Caso 1

Paciente de 15 años en seguimiento desde los 11,2 años remitida desde la consulta de genética por retraso del crecimiento. Presenta ceguera bilateral detectada a los 4 meses de vida y fracturas de repetición de huesos largos (ha presentado cinco desde el primer año).

Caso 2

Hermano menor de 2,9 años, en seguimiento en oftalmología por amaurosis bilateral asociada a dos fracturas desde el primer año.

2. Antecedentes familiares

Padres procedentes de Gambia con consanguinidad de segundo grado. Proceden de una fratria de nueve hermanos, tres de ellos fallecidos por cardiopatía e hipoplasia pulmonar en período neonatal. Se desco-

nocen otros familiares afectados. Sin historia familiar de fracturas.

3. Antecedentes personales

Caso 1

Embarazo no controlado, 38 semanas de gestación. Parto eutócico; peso del recién nacido de 2.130 g (p2, a -2,27 DE para el p50); longitud, 44,5 cm (< p1, a -2,51 DE para el p50); y perímetro cefálico, 30 cm (< p1, a -2,62 DE para el p50). Ingresó en neonatología por crecimiento intrauterino retardado armónico con microcefalia. Lactancia mixta con buena succión. En seguimiento en rehabilitación por alteración de la marcha y cifoescoliosis, y en oftalmología por presentar vítreo primario hiperplásico bilateral. Ha presentado cinco fracturas desde el primer año de vida; dos fracturas del radio y el cúbito, una fractura de metáfisis proximal de la tibia izquierda y dos fracturas supracondíleas del fémur.

Caso 2

Embarazo controlado, 36 + 6 semanas de gestación, serologías negativas. Parto eutócico. Apgar: 9/10. Peso de recién nacido de 2.625 g (p29, a -0,57 DE para el p50); longitud, 48 cm (p43, a -0,18 DE para el p50); y perímetro cefálico, 30 cm (p3, a -2,04 DE para el p50). Lactancia materna. En seguimiento en oftalmología por amaurosis bilateral. Ha padecido tres fracturas: del húmero a los 12 meses, posteriormente de la clavícula y recientemente se ha evidenciado acúñamiento vertebral tras realizar un estudio radiológico para valorar el dolor tras una contusión dorsal.

Correspondencia:
María Gloria Bueno Lozano
E-mail: mgbuenol@unizar.es

4. Exploración física

Caso 1

Peso, 30,8 kg (p9, -1,32 DE para el p50); talla, 127 cm (< p1, -3,3 DE para el p50); perímetro cefálico, 49,5 cm (<p1, -3,85 DE para el p50); IMC: 24,46 kg/m² (p81, +0,89 DE para el p50). Talla sentada, 60,7 cm. SS/St: 0,91. Envergadura, 69 cm. TA, 124/59 mmHg. FC, 76 lpm.

Presenta fenotipo dismórfico: microcefalia y tronco corto.

Microcefalia. Cifoescoliosis. Ceguera y microftalmia bilateral. Genitales normales. Clinobraquidactilia del quinto dedo. No presenta deformidades óseas. Rigidez articular en la rodilla izquierda con limitación a la flexoextensión. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen sin visceromegalias. Tanner IV. Marcha anadeante, ampliando la base de sustentación.

Caso 2

Peso, 12 kg (p5, -1,68 DE para el p50); talla, 83,4 cm (< p1, -4,17 DE para el p50); perímetro cefálico, 46,5 cm (< p1, a -3,1 DE para el p50); IMC: 17,25 kg/m² (p74, +0,65 DE para el p50).

Presenta fenotipo armónico. Sin estigmas malformativos.

Microcefalia. Ceguera y microftalmia bilateral. Genitales normales. No presenta deformidades óseas ni rigidez articular, ni refiere dolor en la palpación de la columna dorsolumbar. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen sin visceromegalias. Tanner I, volumen testicular de 2 mL.

- Metabolismo fosfocálcico: calcemia, 10,1 mg/dL (normal: 8,4-10,2 mg/dL); fosforemia, 5,43 mg/dL (normal: 2,9-5,1 mg/dL); fosfatasa alcalina, 192 U/L (normal: 140-300 U/L); PTH, 87,6 pg/mL (normal: 15-65 pg/mL); 25(OH)D3, 12,8 ng/mL (normal: 30-150 ng/mL); y osteocalcina, < 2 ng/mL (normal: < 2-22 ng/mL).
- IGF-1, 157 ng/mL (normal: 111-550 ng/mL); e IGFBP3, 3,65 µg/mL (normal: 2,7-8,9 µg/mL).
- Serología negativa a toxoplasma, rubéola y CMV. Aminoácidos en la sangre y la orina normales.
- Electrocardiograma, ecocardiograma y ecografía abdominal sin alteraciones.
- Estudio oftalmológico en el que se objetiva microftalmia bilateral. En el polo anterior presenta leucoma corneal central, atalamia con desplazamiento anterior del diafragma iridocristaliniano, sinequias posteriores y leucocoria retropupilar. La ecografía de órbitas informa de ocupación de la cavidad vítrea y la RM confirma la existencia de un vítreo primario hiperplásico bilateral. Además, asocia glaucoma secundario en el ojo derecho.
- Densitometría (septiembre de 2018): densidad ósea por debajo de 2 DE de lo que corresponde a su edad y sexo (a -4,7 DE).
- Estudio del gen *LRP5* mediante PCR: portadora, en homocigosis, de la mutación del cambio patogénico c.4105_4106del (p.Met1369Valfs*2) del gen *LRP5*, mutación por pérdida de función del gen *LRP5*, localizado en el cromosoma 11 q11-12 (Tabla 1).

Caso 2

- Estudio bioquímico, hemograma, coagulación y función renal dentro de la normalidad.
- Metabolismo fosfocálcico: calcemia, 10,6 mg/dL (VN: 8,4-10,2 mg/dL); fosforemia, 6,9 mg/dL (VN: 2,9-5,1 mg/dL); fosfatasa alcalina, 126 U/L; PTH,

5. Exploraciones complementarias

Caso 1

- Estudio bioquímico, hemograma, coagulación y función renal dentro de la normalidad.

Tabla 1. Estudio del gen *LRP5* de la paciente 1.

Gen MIM *603506	Cambio detectado*			Referencia
	Condición	RefSeg NM_002335.2	Proteína NP_002326.2	
<i>LRP5</i>	Homocigosis	c.884-4T>C		rs314776
	Homocigosis	c.1647T>C	p.Phe549Phe	rs545382
	Homocigosis	c.3357G>A	p.Val1119Val	rs556442
	Homocigosis	c.4105_4106delAT	p.Met1369Valfs*2	Ai et al. Am J Hum Genet. 2005; 77: 741-53

*Se ha empleado la nomenclatura recomendada por la Human Genome Variation Society (HGVS).

46,4 pg/mL (VN: 15-65 pg/mL); 25(OH)D3, 55,4 ng/mL (VN: 30-150 ng/mL); y osteocalcina, 66,9 ng/mL.

- Aminoácidos en la sangre y la orina normales.
- Radiografía de columna lumbosacra (marzo de 2018): en la columna se identifica un ligero achaparramiento de los cuerpos vertebrales D7, D8, D11 y L2.
- Estudio oftalmológico donde se objetiva microftalmia bilateral, nistagmo horizontal y vertical. Ojos en divergencia, sin respuesta a la luz. Se observa en el ojo izquierdo persistencia de vítreo primario hiperplásico y en el ojo derecho tracción de vítreo macular con depósitos vítreos.
- Densitometría: densidad ósea (L1-L4), 0,366 g/cm²; por debajo de 2 DE de lo que corresponde a su edad y sexo (a -2,18 DE para el p50). En la actualidad, se encuentra pendiente de completar estudio analítico y genético (gen *LRP5*), tanto al paciente de 2,9 años como al resto de la familia (padres y hermanos sanos).

6. Aproximación diagnóstica

El síndrome de osteoporosis-pseudoglioma (Osteoporosis-Pseudoglioma syndrome, OPPG; OMIM #259770) es una enfermedad poco frecuente, también conocida como forma ocular de la osteogénesis imperfecta. Es un trastorno autosómico recesivo descrito en 1972; desde entonces se han publicado muy pocos casos. La prevalencia estimada es de 1:20.000.000. Se produce por mutación asociada a pérdida de función del gen *LRP5*, localizado en el cromosoma 11 q11-12 que codifica dicho receptor, íntimamente implicado en los procesos de formación ósea.

El gen *LRP5* está compuesto por 23 exones de codificación, expresados en diversos tejidos. Actúa como correceptor transmembrana a través de la vía Wnt, regulando el crecimiento y la diferenciación de osteoblastos tanto fetales como posnatales. Además, produce de manera indirecta la inhibición de la expresión Tph1 (limita la liberación de serotonina en el duodeno). Se ha demostrado que la vía de señalización de Wnt está involucrada en la regulación de la remodelación ósea. A su vez, se trata de un gen implicado en el desarrollo embrionario del vítreo.

Clínicamente presenta un fenotipo moderado de la enfermedad, con ceguera, debido a una hiperplasia del vítreo, opacidad corneal y glaucoma secundario. Otras malformaciones descritas son microcefalia, cataratas, talla baja, retraso mental e hipotonía. La osteoporosis produce, con frecuencia, fracturas espontáneas.

La osteoporosis es un trastorno complejo, caracterizado por una baja masa ósea y un deterioro óseo microarquitectónico, influenciado por factores ambientales y genéticos. La osteoporosis primaria en los niños es un trastorno poco frecuente de inicio temprano con alta morbilidad y mortalidad. El conocimiento del mecanismo fisiopatológico subyacente permite el desarrollo de nuevas terapias.

La patología ocular se debe a un fallo en la regresión de la vascularización primaria del cuerpo vítreo durante el crecimiento fetal. Recientemente se han descrito dos formas congénitas de fragilidad ósea y afectación ocular: una variante con atrofia óptica, retinopatía y retraso psicomotor grave, y otra con microcefalia y cataratas.

El fenotipo de los pacientes anteriormente descritos se asocia a manifestaciones clínicas típicas descritas en el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, con pérdida de visión presente desde la infancia, así como fracturas vertebrales y de huesos largos tras traumatismos de baja intensidad.

Debe realizarse diagnóstico diferencial, fundamentalmente con las formas graves y moderadas deformantes de osteogénesis imperfecta, especialmente las formas clínicas de tipos III a VII. El síndrome de Cole-Carpenter se caracteriza por presentar también fragilidad ósea y afectación ocular, pero la alteración ocular es una proptosis y además asocia dismorfia facial. El síndrome de Antley-Bixler cursa con múltiples estigmas malformativos, esqueléticos, faciales y urogenitales.

7. Aproximación terapéutica

El tratamiento debe realizarse mediante un abordaje multidisciplinar; se requiere la participación de ortopedia y rehabilitación. Actualmente la terapia disponible es sintomática, con una respuesta variable de niño a niño. Está dirigida a reducir la actividad osteoclástica mediante la utilización de bisfosfonatos y nuevas terapias, como los inhibidores del RANK. Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico y se unen con gran avidez a los cristales de hidroxiapatita, sobre todo en los huesos de mayor remodelado óseo. Para los mayores de 5 años es de elección el ácido zoledrónico intravenoso a 0,05 mg/kg/dosis con un intervalo de 6 meses entre los ciclos. Sin embargo, por debajo de los 5 años está indicado el tratamiento con ácido pamidrónico intravenoso: el primer día, con una dosis de 0,38 mg/kg, y el segundo y el tercer días, con una dosis de 0,75 mg/kg. En ciclos posteriores, la dosis indicada es de 0,75 mg/kg, con un intervalo de tres meses entre cada ciclo. El tratamiento con bisfosfonatos no está exento de efectos secundarios; de forma más frecuente puede producir un cuadro pseudogripal tras el primer ciclo

(hasta el 85%). El efecto secundario más grave que se ha detectado, pero menos usual, es la osteonecrosis de mandíbula, por lo que hay que darle la importancia necesaria para su prevención.

Para favorecer la formación ósea se ha utilizado tratamiento con hormona de crecimiento, ya que estimula la proliferación celular de osteoblastos, aumenta la síntesis de matriz extracelular y tiene capacidad anabólica, con buenos resultados. Como tratamiento adyuvante y para la optimización del metabolismo fosfocálcico está indicado el suplemento con calcio (500-1.000 mg/día) y vitamina D (400-600 UI/día) en estos pacientes.

8. Seguimiento de la evolución

La hermana mayor actualmente tiene 15 años, inició tratamiento con suplementos de calcio, vitamina D y un ciclo de bisfosfonatos (ácido zoledrónico i.v.), con buena evolución, para posteriormente no acudir a las consultas. Durante este período ha presentado una fractura del fémur sin antecedente traumático.

Recientemente, los padres acuden con un noveno hijo de 2,9 años de vida, no conocido anteriormente, y con clínica y densitometría compatible con la de su hermana.

En la actualidad, ambos hermanos se encuentran pendientes de continuar tratamiento con bisfosfonatos.

En el caso de la paciente de 15 años, se va a plantear tratamiento con ácido zoledrónico en única dosis de 0,05 mg intravenosa con periodicidad de seis meses.

En el niño de 3 años se iniciará tratamiento con ácido pamidrónico a 0,5 mg/kg/día durante 3 días, dado el menor poder hipocalcemiante de este fármaco. Revisa dosis y pautas.

La existencia de dos hermanos en la misma familia con igual patología sugiere que no es una mutación *de novo* y que los padres son portadores de la misma mutación.

Se presentan dos casos nuevos de una misma familia de osteoporosis grave sintomática y muy poco frecuente con mutación identificada. Existe escasa información sobre el tratamiento del síndrome de osteoporosis-pseudoglioma en niños. Por lo tanto, comprender los mecanismos moleculares que subyacen a la osteoporosis primaria es importante para mejorar la detección de comorbilidades, el asesoramiento genético y el desarrollo de terapias novedosas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidence.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Gong Y, Vikkula M, Boon L, Liu J, Beighton P, Ramasar R, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 146-51.
2. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, et al; Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001; 107: 513-23.
3. Ai M, Heeger S, Bartels CF, Schelling DK; Osteoporosis-Pseudoglioma Collaborative Group. Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 741-53.
4. Laine CM, Chung BD, Susic M, Prescott T, Semler O, Fiskerstrand T, et al. Novel mutations affecting LRP5 splicing in patients with osteoporosis-pseudoglioma syndrome (OPPG). *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 875-88.
5. Flea Zaragozano J, Ramos Fuentes F, Bueno Lozano G, Bueno Martínez I, Olivares López JL. Síndrome de osteoporosis con pseudoglioma. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria* 2015; 45: 55-7.

Carcinoma papilar de tiroides: neoplasia infrecuente en la edad pediátrica

Papillary thyroid carcinoma: a rare neoplasia in the pediatric age group

Lara Castro Corral, Raquel Segovia Ortí, Cristina Armero Bujaldón, María Caimari Jaume

Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca (España)

Introducción

La incidencia anual de cáncer de tiroides es de 2 casos por millón de personas en niños menores de 15 años, lo que representa casi el 1,5% de todos los cánceres en este grupo de edad. Es más frecuente en el sexo femenino y en la pubertad; menos frecuente en edades más precoces de la vida, éste es el especial interés de este caso. El carcinoma papilar (70%) es el tipo histológico más frecuente, seguido del folicular (20-25%). Su comportamiento a esta edad difiere del de la edad adulta, ya que, a pesar de tener una presentación más agresiva en el diagnóstico, los niños tienen una proporción más alta de compromiso ganglionar (el 40-90% en los niños frente al 20- 50% en los adultos) y metástasis pulmonares (el 20-30% en niños frente al 2% en los adultos) que los adultos, y tiene un excelente pronóstico. Es el más frecuente tras la exposición a radiación.

1. Motivo de consulta

Niña de 8 años remitida a consulta de endocrinología pediátrica por aparición de una tumoración cervical anterior derecha de una semana de evolución. Sin signos de compresión (disfagia, disfonía o tos) ni otra sintomatología asociada.

2. Antecedentes familiares

Padres sanos. Hermana de 5 años sana. Abuela materna con hipertiroidismo en tratamiento.

Sin antecedentes familiares de neoplasia tiroidea o endocrina.

3. Antecedentes personales

Sana hasta este momento. Con vacunación reglada. Sin ingresos previos ni cirugías anteriores. Sin alergias medicamentosas o alimentarias conocidas. Sin historia previa de tumores ni de radiación cervical.

4. Exploración física

Peso: 31,200 kg (p53, +0,08 DE); talla: 139 cm (p90, +1,3 DE).

FC: 120 latidos/minuto; PAS: 110 mmHg; PAD: 50 mmHg; PAM: 78 mmHg; SatO₂: 100%.

Tanner I (S1P1A1).

Buen estado general. Buen color, buena hidratación. Nódulo cervical anterior derecho de consistencia dura, indoloro en la palpación, que se moviliza con la deglución. Múltiples adenopatías cervicales palpables bilaterales. Auscultación cardiopulmonar sin soplos con buena entrada de aire bilateral. Abdomen blando y depresible, no doloroso en la palpación, sin masas ni megalias.

5. Exploraciones complementarias

• Analítica sanguínea en el diagnóstico:

- Hemograma normal; bioquímica normal, salvo ferritina 18 ng/mL (20-204); LDH, 294 U/L (125-220); TSH, 2,05 mUI/mL (0,35-4,94); T₄L, 1,13

Correspondencia:
Lara Castro Corral
E-mail: lara.castro@hcin.es

ng/dL (0,7-1,8); T₃, 3,51 pg/mL (1,71-3,7); tiroglobulina, < 0,35 ng/mL (1,6-59,9); PTH, 52 pg/mL (15-88); 25-OH vitamina D, 26 ng/mL; CEA, 1,18 ng/mL (<5 ng/mL); calcitonina, <8 pg/mL (<15).

- **Ecografía tiroidea:**

- Lóbulo tiroideo izquierdo (LTI) de 1,09 × 1,06 cm. Discreta heterogeneidad estructural sin nódulos visibles.
- Lóbulo tiroideo derecho (LTD) ocupado en su totalidad por un gran nódulo de 2,12 × 3,2 × 3,5 cm ovalado, sin bordes nítidos (posible invasión extracapsular), salvo en su borde de contacto con la tráquea, hipo/isoecógeno con múltiples microcalcificaciones y patrón vascular muy aumentado. Patrón elastográfico IV, muy sugestivo de neoplásico.
- En la región IV izquierda aparece adenopatía lateral a la carótida de aspecto abigarrado, sugestiva de infiltración con presencia de microcalcificaciones, de 0,59 × 0,8 cm.
- En la región IIA izquierda se visualiza adenopatía de 0,96 × 1,5 cm con escasa señal Doppler.
- En la región VA izquierda se visualizan varias adenopatías de 0,46, 0,41 y 0,2 cm, las dos primeras con pérdida de hilio graso central, pero aspecto benigno. En el plano longitudinal se aprecian dos lesiones redondeadas de 2,22 y 2,02 cm por debajo del polo inferior del LTD, con extensión hacia el mediastino superior, sugestivas de adenopatías del compartimento VI.
- En la región IV derecha se aprecia adenopatía de 0,8 × 0,45 cm adherida a la carótida común, de aspecto patológico.
- En la región IIA derecha, adenopatía similar a la región homónima de 1,01 × 1,49 cm, de aspecto ovalado y presencia de hilio central.
- En la región VA derecha, por detrás del vientre del músculo esternocleidomastoideo se aprecian dos adenopatías claramente patológicas de 0,56 y 0,43 cm con patrón Doppler idéntico a lesión tiroidea.
- **Conclusión:** nódulo tiroideo derecho sospechoso tumoral. Probable extensión ganglionar a ambas regiones laterales cervicales (regiones III derecha e izquierda y VA derecha). Menos probable, extensión a las regiones IIA derecha e izquierda, y VA izquierda.

- **TAC/RM cervicotorácica en el diagnóstico, sin contraste:**

Tres nódulos pulmonares milimétricos en el hemitórax izquierdo de etiología indeterminada: de 3 mm en el lóbulo superior derecho a nivel subpleural; otro en el lóbulo inferior derecho de 2 mm y un tercero de 2 mm subpleural en el LID. No se observan otros nódulos en el parénquima pulmonar. Sin evidencia de adenopatías hiliares o mediastínicas.

- **Eco abdominal en el diagnóstico:** normal.

- **Punción por aspiración con aguja fina ecoguiada (PAAF):** diagnóstico histológico compatible con carcinoma papilar de tiroides. Adenopatías de aspecto benigno.

- **Estudio gammagráfico de cuerpo entero con yoduro sódico-I131:** sin metástasis a distancia.

6. Aproximación diagnóstica

Carcinoma papilar de tiroides. Adenopatías metastásicas.

7. Aproximación terapéutica

El tratamiento fue quirúrgico inicialmente y se realizó una tiroidectomía total y una linfadenectomía cervical selectiva en el mismo acto quirúrgico. En nuestra paciente fue necesaria una segunda intervención al mes, ya que, en la ecografía de control postoperatoria, se apreciaban de nuevo adenopatías de aspecto patológico en la zona de la cicatriz de la cervicotomía, hipervascularizadas e hipercógenas, muy sugestivas de metástasis ganglionares, que se confirmaron por la PAAF.

Como complicación postoperatoria presentó hipoparatiroidismo secundario yatrógeno, que precisó tratamiento durante tres meses con calcitriol y calcio hasta la normalización de los valores de PTH, calcio y fósforo.

Tras la cirugía, el tratamiento se completó con radioablación con yodo 131.

En el diagnóstico, la paciente se encontraba eutiroides; desde la tiroidectomía total recibe sustitución hormonal con tiroxina exógena y mantiene suprimida la TSH.

8. Seguimiento de la evolución

El seguimiento periódico es esencial en estos pacientes y será de por vida, ya que son frecuentes las

recurrencias a pesar de que el tratamiento haya sido exitoso en un primer momento. Además de la historia clínica y el examen físico, se realiza cada 6 meses analítica sanguínea y control ecográfico. A nivel analítico tiene especial interés, como marcador de enfermedad, la tiroglobulina, proteína producida por tejido tiroideo normal y por células cancerosas de tiroides. Después de la tiroidectomía y la ablación con yodo radiactivo, los niveles de tiroglobulina generalmente suelen estar muy bajos o indetectables cuando el paciente se encuentra libre de enfermedad. Algunos pacientes, como es nuestro caso, tienen anticuerpos contra la tiroglobulina, lo que puede interferir en el valor de ésta, por lo que también se están monitorizando los niveles de dichos anticuerpos. Para el ajuste del tratamiento hormonal sustitutivo se utiliza el nivel de TSH, y se debe procurar obtener concentraciones de 0,5 a 1 mUI/L. En la actualidad, nuestra paciente se está realizando controles conjuntos por endocrinología y oncología, y lleva seis años sin recurrencia de la enfermedad.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Bucsky P, Parlowsky T. Epidemiology and therapy of thyroid cancer in childhood and adolescence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 70-3.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review 1975-2016. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2021.
3. Dermody S, Walls A, Harley EH. Pediatric thyroid cancer: an update from the SEER database 2007-2012. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 89: 121-6.
4. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009; 115: 3801-7.
5. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25: 716-59.

Dishormonogénesis tiroidea de genética no filiada en familia con tres hermanos afectados

Thyroid dishormonogenesis of unknown genetics in a family with three affected siblings

María Fabregat Farran¹, Mónica Baeta Viu¹, Carlota Bruch Molist¹, Raquel Corripio Collado¹, JC Moreno Navarro²

¹ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Parc Taulí Hospital Universitari. Instituto de investigación e innovación Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona (España)

² Laboratorio Molecular de Tiroides. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

1. Motivo de consulta

Recién nacido varón de 4 días valorado por endocrinología pediátrica por hipotiroidismo congénito.

Con la sospecha de hipotiroidismo congénito, se inicia tratamiento con levotiroxina con 30 µg/día. Antes del inicio del tratamiento se extrae una muestra para

2. Antecedentes familiares

Padres sanos de origen marroquí consanguíneos (primos hermanos). Hermanos de 17 y 11 años diagnosticados a los 8 meses y 2 meses de edad, respectivamente, de hipotiroidismo congénito en Marruecos. El mayor presenta discapacidad intelectual. Ambos hermanos presentan nódulos < 1 cm en la ecografía de tiroides. No hay antecedentes de bocio. Familia consumidora de sal marina. Residen en España desde 2008 (Figura 1).

3. Antecedentes personales

Tercera gestación. Embarazo bien controlado. Serologías negativas. Ecografías normales. Parto eutócico a las 41,4 SG con PAEG (3.100 g). Talla: 49 cm; PC: 33 cm. Cribado auditivo correcto (72 horas de vida). A las 48 horas de vida se cursa analítica sérica, coincidiendo con el cribado neonatal y dados los antecedentes familiares, que muestra una tirotropina (TSH) de 881 mUI/mL y una T₄ libre de 0,15 ng/dL (1,8-4,1).

Correspondencia:

María Fabregat Farran

E-mail: mariafabregatfarran@gmail.com

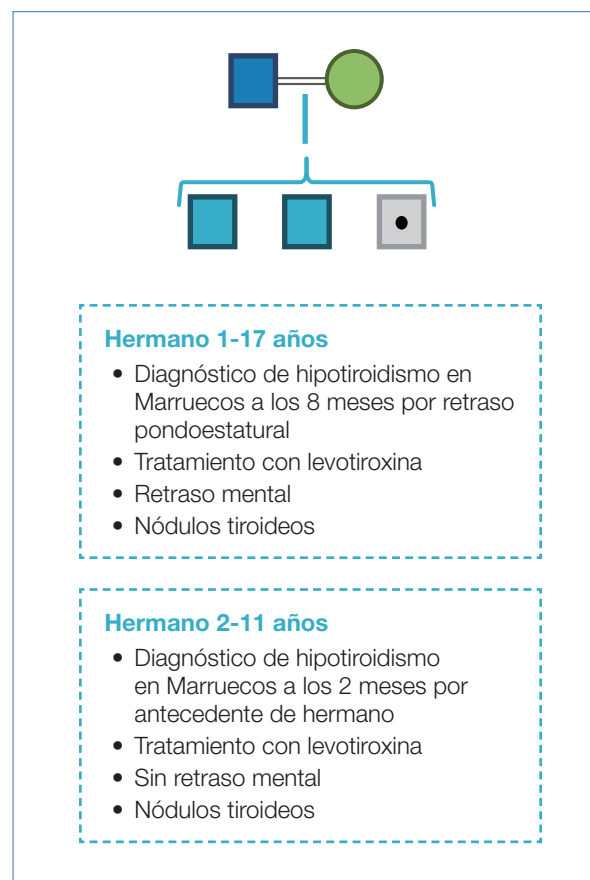


Figura 1. Antecedentes familiares.

ampliar el estudio: tiroglobulina > 300 ng/mL (0,83-68), anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina negativos. Se realiza una ecografía de tiroides que muestra tiroides ortotópica y algo aumentada de tamaño, y una radiografía de rodilla que es normal. Sospechando una dishormonogénesis, y para descartar su causa más común, el déficit en la actividad de la peroxidasa tiroidea, se realiza una gammagrafía con I^{123} y la prueba de perclorato, que es positiva, y se confirma así una alteración de la organificación de yodo. El paciente persiste asintomático en todo momento.

4. Exploración física

Paciente con fenotipo normal, sin bocio. Sin hallazgos relevantes en el resto de la exploración física.

5. Exploraciones complementarias

Primera analítica (realizada a las 48 horas de vida):

- Tirotropina (TSH): 881,4 mUI/L; T_4 libre: 0,15 ng/dL; y tiroglobulina (ultrasensible) > 300.
- Anticuerpos antirreceptor de TSH < 0,1 mUI/mL; anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO) < 5 UI/mL; y anticuerpos antitiroglobulina (TG): 15,57 UI/mL.
- Calcio: 10,5 mg/dL; fósforo: 6,5 mg/dL; fosfatasa alcalina: 237 U/L; parathormona (PTH): 29 pg/mL; y 25-OH vitamina D total: 30,43 ng/mL.
- Yoduros en orina 1 micción 174 (μ g/g crea) μ g/24 horas.

Ecografía de tiroides (realizada a los 4 días de vida):

- Heterogeneidad del parénquima glandular con aumento de tamaño de los dos lóbulos y de la vascularización en todo el parénquima glandular, sugestivo de tiroiditis (Figura 2).
- LTD: 1,1 × 1 cm (AP × T). LTE: 1,3 × 1,4 cm (AP × T). Sin evidencia de lesiones nodulares.

Captación de tiroides con I^{123} y test de perclorato (realizada a los 8 días de vida):

- Se realiza administración de I^{123} por vía oral, con medición de captaciones tiroideas a las 2,5 horas normal. Posteriormente se administran 30 mg de perclorato potásico por vía oral y se obtienen captaciones tiroideas secuenciales cada 15 minutos, durante 1,5 horas. Captaciones tiroideas a las 2,5

horas preperclorato del 45,68% y a los 60 minutos posperclorato del 33,07%, lo que representa un descenso del 12,61%. El resultado del test es positivo al haber un descenso igual o superior al 10%. Conclusión: test de perclorato positivo, lo que indica alteración de la organificación tiroidea de yodo (Figura 3).

Estudio genético:

- **GEN DEHAL1.** Se identifica un cambio en el exón 6 del gen de la deshalogenasa tiroidea (*DEHAL1*), c.737A/G (p.Arg246Gln), presente en el padre, el paciente y el hermano 1. Este cambio es heterocigoto en los tres miembros en los que se encuentra presente. El análisis de esta mutación en el exón 6 a través de distintos programas predice una posible patogenicidad y relación causal con el fenotipo de hipotiroidismo.
- **GEN TPO.** Se identifica en el hermano 1 un cambio de aminoácido p.I 448V. Este polimorfismo probablemente no esté relacionado con la enfermedad.
- **GEN DUOX2.** En el estudio de *DUOX2* se identificaron varios polimorfismos de nucleótidos simples (p.H678R, p.R701Q y p.S.1067L) en el paciente que no cosegregan con el fenotipo hipotiroideo.

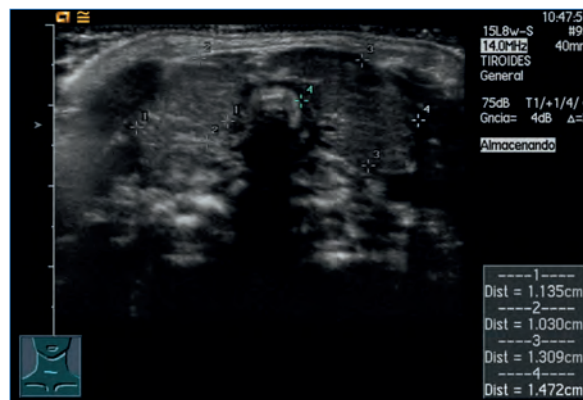


Figura 2. Ecografía de tiroides realizada a los 4 días de vida que muestra una tiroides ortotópica con leve aumento de tamaño y de la vascularización.



Figura 3. Test del perclorato positivo. Disminución de la captación del I^{123} del 45,68% al inicio del estudio al 33,07% una hora después de la administración del perclorato.

6. Aproximación diagnóstica

El diagnóstico de hipotiroidismo primario se confirma al demostrar la disminución de los niveles de la hormona tiroidea sérica y los niveles elevados de la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Ante un paciente con hipotiroidismo congénito, el primer paso debe ser descartar una disgenesia tiroidea (agenesia, ectopia o hipoplasia), puesto que representa hasta el 80% de los casos aproximadamente. La etiopatogenia es multifactorial, aunque existen factores genéticos específicos que se han descrito como causantes de disgenesia tiroidea monogénica, como *TSHR*, *PAX8*, *NKX2-1*, *FOXE1* y *NKX2-5*. En nuestro paciente, la ecografía mostraba una tiroides ortotópica.

Descartada la disgenesia de tiroides, otras posibles causas serían un error innato del metabolismo de las hormonas tiroideas (dishormonogénesis) o deficiencia de yodo, poco probable en nuestro paciente, dado que la familia era consumidora de sal marina y tenía una yoduria correcta.

La dishormonogénesis tiroidea es un tipo de hipotiroidismo congénito primario que consiste en un bloqueo total o parcial de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Constituye el 10-20% de la etiología global del hipotiroidismo congénito. Suele presentar un patrón autosómico recesivo.

Para hacer el diagnóstico diferencial de las diferentes dishormonogénesis, el primer paso es valorar la captación tiroidea de yodo. Una captación disminuida sugeriría o bien un defecto de captación y transporte del yodo (producido por defectos en la proteína NIS), o bien una insensibilidad a la acción de la TSH (bien por defectos en el receptor de la TSH, bien por mutación de *GNAS1*, que produce una disminución del 50% de la funcionalidad de Gsa, una proteína de señalización esencial que actúa en la vía de la PTH y de otras hormonas, como la TSH).

Una captación normal o aumentada, como en el caso de nuestro paciente (véase el apartado 'Exploraciones complementarias'), sugiere o bien un déficit de desyodasas, un defecto de TG o un defecto de organificación. Para discernir entre estas tres opciones, es necesaria la realización de la prueba de perclorato. Tanto en el defecto de TG como en el déficit de desyodación de las desyodasas, el test de perclorato es negativo, y es positivo en los defectos de la organificación.

El test de perclorato se realiza tras haber administrado una dosis trazadora de yodo de manera que este es captado por el tirocito. En los defectos de la organificación, existe una incapacidad para unir este yodo a la TG, de modo que aumenta la cantidad de yodo

libre. Al administrar el perclorato, éste compite con el yodo e inhibe su transporte fuera del tirocito, aumentando aún más el yodo intratiroideo hasta producirse una descarga masiva. Esta descarga debe ser de > 10% del yodo radioactivo total de la glándula para que el test sea positivo, y es > 90 % en los defectos totales. En el caso de nuestro paciente, el test de perclorato fue positivo, al producirse una descarga parcial del 12,61% del yodo radiactivo tras la administración del perclorato (véase apartado 'Exploraciones complementarias'), lo que es sugestivo de un defecto en la organificación del yodo. Hay síndromes tiroideos en los que el defecto de organificación es parcial, como el síndrome de Pendred (alteración a nivel del gen *PDS/SLC26A4*, que codifica la pendrina), en el que el test del perclorato es también positivo, pero el síndrome cursa con hipoacusia neurosensorial (*PDS* se expresa también en la cóclea), que no estaba presente en nuestro paciente.

Los defectos en la organificación del yodo pueden deberse a un fallo en la enzima tiroperoxidasa (TPO) (causa más frecuente de dishormonogénesis) o a defectos en el sistema generador de peróxido de hidrógeno. Los defectos de TPO se deben a defectos del gen que codifica *TPO* (cromosoma 2), y sus anomalías producen bocio e hipotiroidismo primario de intensidad variable, con una incidencia de 1/40.000. En el caso de los defectos en la producción de peróxido de hidrógeno, sus mutaciones se producen a nivel de la oxidasa tiroidea *DUOX2* o *DUOX2A2*, dan lugar a fenotipos muy heterogéneos de hipotiroidismo permanentes o transitorios y su incidencia es mucho más baja. Como hemos ido comentando, los genes actualmente conocidos implicados en las dishormonogénesis son los siguientes:

- Insensibilidad a la acción de la TSH: genes *RTH* y *GNAS1*.
- Defectos de captación y transportador de yodo: gen *NIS/SLC5A5*.
- Defectos en la organificación del yodo: genes *TPO* (cromosoma 2), *DUOX2*, *DUOX2A2* y *SLC26A4/PDS*.
- Defectos en la síntesis de tiroglobulina: gen *TG*.
- Síndrome de Pendred: gen *PDS/SLC26A4*.
- Defectos en las desyodasas: gen *IYD/DEHAL1*.

En el caso de nuestra familia, se estudiaron los genes *DEHAL1*, *DUOX2* y *TPO*. En *DEHAL1* se identificó un cambio en heterocigosis en el hermano 1, en el paciente y en el padre (p.Arg246Gln = c.737A/G), que 2/4 programas de predicción de patogenicidad clasifican de posiblemente patogénico. En el estudio de *DUOX2* del paciente se identificaron polimorfismos de nucleó-

tidos simples (p.H678R, p.R701Q y p.S.1067L), que no cosegregan con el fenotipo hipotiroideo. El estudio de *TPO* fue normal (véase el apartado 'Exploraciones complementarias'). Por tanto, aunque estas alteraciones podrían ser causantes de enfermedad en nuestro paciente y su familia, la causa genética no queda bien establecida, y podrán beneficiarse de nuevos estudios a medida que se vayan detectando nuevas mutaciones implicadas en esta vía.

7. Aproximación terapéutica

El tratamiento sustitutivo con levotiroxina es de elección, con dosis iniciales entre 10 y 15 µg/kg/día, con el objetivo de aumentar el nivel de T_4 sérica por encima de 130 nmol/L tan pronto como sea posible. Con esta dosis inicial, la TSH sérica suele normalizarse en 2-4 semanas.

En el caso de nuestro paciente se inició levotiroxina con una dosis de 10 µg/kg/día y se fue ajustando tratamiento según los niveles de TSH y T_4 libre. A los 10 días se habían normalizado por completo los niveles de TSH.

8. Seguimiento de la evolución

Un seguimiento continuo de laboratorio durante la primera infancia es esencial para garantizar unos resultados cognitivos óptimos. Se recomienda medir la TSH sérica y la T_4 libre cada 1-2 meses los 6 primeros meses de vida, cada tres meses entre los 6 meses y los 3 años de vida, y, posteriormente, si se realizan cambios, a las cuatro semanas de dichos cambios.

Pueden darse resultados neurocognitivos inferiores en los niños que comienzan después de los 30 días de edad o con dosis de levotiroxina inferiores a las recomendadas, como es el caso del hermano 1 del paciente, que presenta un retraso cognitivo moderado, probablemente debido al inicio del tratamiento a los 8 meses de vida.

El pronóstico de los niños con tratamiento temprano es excelente, con un cociente intelectual normal, como en el caso de nuestro paciente, en el que se realizaron controles mensuales durante los primeros 6 meses de vida. Actualmente tiene 7 años de vida, está asintomático y presenta controles de TSH y T_4 libre dentro de la normalidad, con tratamiento sustitutivo con levotiroxina 88 µg/día y con un correcto rendimiento académico.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidence.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update-an ENDO-European reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2021; 31: 387-419.
2. Kostopoulou E, Miliordos K, Spiliotis B. Genetics of primary congenital hypothyroidism-a review. *Hormones (Athens)* 2021; 20: 225-36.
3. Tritou I, Vakaki M, Sfakiotaki R, Kalaitzaki K, Raisaki M. Pediatric thyroid ultrasound: a radiologist's checklist. *Pediatr Radiol* 2020; 50: 563-74.
4. Stoupa A, Kariyawasam D, Polak M, Carré A. Genetics of congenital hypothyroidism: Modern concepts. *Pediatr Investig* 2022; 6: 123-34.
5. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World J Pediatr* 2019; 15: 124-34.

Enfermedad de Hashimoto y carcinoma papilar de tiroides. Una asociación infrecuente en pediatría

Hashimoto's disease and papillary thyroid carcinoma. An unusual association in paediatrics

David Ferrández Mengual, Ana Pilar Nso Roca, Ana Corbalán Díaz, Mercedes Juste Ruiz

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Juan de Alicante (España)

1. Motivo de consulta

Se trata de un niño de 10 años con alopecia areata de seis meses de evolución. En el estudio analítico por dicho motivo se objetiva TSH elevada de 25,52 mUI/mL (valor normal 0,35-4,94) con T₄ libre normal de 0,88 ng/dL (valor normal 0,7-1,6), por lo que es derivado a consultas de endocrinología infantil.

2. Antecedentes familiares

Es el primer hijo de unos padres sanos, sin antecedentes de enfermedades tiroideas ni otras endocrinopatías.

3. Antecedentes personales

No presenta antecedentes neonatales de interés. No hay otros antecedentes personales de interés.

4. Exploración física

Se observan tres placas alopécicas ovaladas en la zona lateral occipital derecha, con signo de tracción positivo. En la exploración cervical se detecta bocio de grado I, sin nódulos palpables ni adenopatías. No hay otros síntomas de hipotiroidismo.

Peso: 50,5 kg (+0,91 DE).
Talla: 145,1 cm (-0,01 DE).

IMC: 23,99 (1,19 DE).

Estadio Tanner G2P2A1, pene 4 centímetros y testículos simétricos de 4 mL.

5. Exploraciones complementarias

Tras la primera valoración, se solicita estudio analítico completo para valorar el perfil tiroideo, en el que se obtienen los siguientes resultados:

- Anticuerpos anti-TG: <5 UI/mL (valor normal: 0-40); anti-TPO: 914 UI/mL (valor normal: 0-6); tiroglobulina: 81,3 ng/mL (valor normal: 0,5-59); y calcitonina: <2 pg/mL (valor normal: 0-18,2).

Ante los resultados, compatibles con hipotiroidismo autoinmune, se decide iniciar tratamiento con levotiroxina 75 µg/día y se solicita ecografía.

Se realiza una ecografía cervical en la que se observa afectación difusa del parénquima tiroideo con presencia de nódulos con calcificaciones a nivel del lóbulo tiroideo derecho (Figura 1). Se completa el estudio con una gammagrafía tiroidea con ^{99m}Tc, en la que se

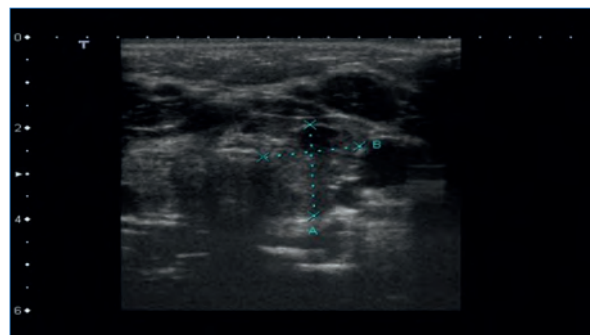


Figura 1. Nódulos tiroideos con calcificaciones.

Correspondencia:

David Ferrández Mengual

E-mail: davidfermen92@gmail.com

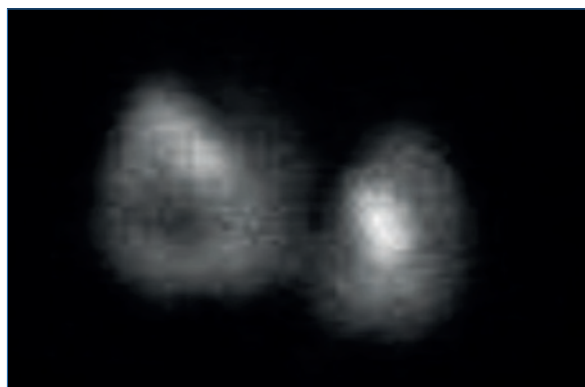


Figura 2. Nódulo frío en la gammagrafía.

observa área de hipocaptación en el tercio medio del lóbulo tiroideo derecho (Figura 2).

6. Aproximación diagnóstica

Ante los hallazgos de calcificaciones e hipocaptación, se solicita PAAF, con resultados de citología compatibles con carcinoma papilar de arquitectura folicular dominante sobre una base de tiroiditis de Hashimoto.

7. Aproximación terapéutica

Ante el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides, se realiza una tiroidectomía total sin presentar complicaciones. En la gammagrafía de control se observa captación del lecho tiroideo, por lo que se completa tratamiento con 100 mCi de radioyodo.

Control analítico posterior a la cirugía y radioyodo:

- Calcio: 9,62 mg/dL; fósforo: 4,2 mg/dL; PTH: 36 pg/mL; T₄ libre: 0,4 ng/dL; TSH: >100 mUI/mL; y tiroglobulina: 45,8 µg/mL.

Se inicia tratamiento con levotiroxina 150 µg/día y se realiza seguimiento periódico.

8. Seguimiento de la evolución

Actualmente se encuentra asintomático y se mantiene con levotiroxina 150 µg/día.

La alopecia evolucionó favorablemente. En el control posterior con dermatología presentaba dos placas alopécicas grandes en ambas regiones temporales, con algunos pelos en su interior, y otra de reciente aparición y menor tamaño en la región occipital, también con pelos en su interior. En los sucesivos controles, se evidenció la desaparición de las placas de alopecia.

No se evidenciaron datos de otras enfermedades autoinmunes; controles glucémicos normales, Hb1Ac de 5,7 (valor normal 4-6,4), sin lesiones cutáneas y anticuerpos anti gliadina normales.

El hipotiroidismo adquirido constituye la alteración tiroidea más frecuente en la infancia, muy por encima del hipotiroidismo congénito, y su causa más frecuente es la tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis de Hashimoto). Ésta presenta un claro predominio femenino¹.

Sus manifestaciones clínicas están constituidas por disfunción tiroidea: característicamente, hipotiroidismo. Sin embargo, lo más frecuente es la presencia de autoanticuerpos y función tiroidea normal. El bocio normalmente es pequeño, firme y no doloroso, habitualmente difuso, pero puede ser irregular o nodular¹.

Dado su carácter autoinmune, la tiroiditis de Hashimoto puede asociarse a otras enfermedades del mismo tipo, como enfermedad celíaca, diabetes mellitus de tipo 1 o vitíligo, o a varias de ellas simultáneamente, y constituye un síndrome poliglandular autoinmune. La asociación de alopecia areata en nuestro paciente debe hacernos descartar la aparición evolutiva de un síndrome poliglandular autoinmune de tipo 2^{2,3}.

Otra asociación menos frecuente es la aparición de un carcinoma. El carcinoma de tiroides es una patología infrecuente en las primeras dos décadas de la vida, y se estima que sólo el 10% del total de casos ocurre durante este rango de edad³. Presenta una frecuencia de menos de 2 por cada 100.000 niños y adolescentes, y se evidencia predominio para el sexo femenino, con una proporción de 2,5-6,14^{4,5}.

La etiología del carcinoma de tiroides es incierta; sin embargo, factores de riesgo específicos aumentan la incidencia de este tipo de neoplasia, entre los que se incluyen exposición a radiación, deficiencia de yodo, hormonas sexuales, situaciones asociadas con incremento a largo plazo de niveles séricos de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y factores genéticos, entre otros⁶.

El tipo histopatológico más común es el papilar, la variante folicular es menos frecuente, mientras que la medular y la anaplásica son muy raras. Aunque todavía existe controversia, se ha observado una mayor incidencia de carcinoma papilar de tiroides en pacientes diagnosticados de tiroiditis de Hashimoto, aunque esta asociación rara vez se ha descrito en población pediátrica y menos aún en varones⁴⁻⁶.

Los protocolos de seguimiento de niños y adolescentes con tiroiditis crónica incluyen la realización periódica de ecografías. Esto es especialmente importante si se detectan nódulos. Ante cualquier signo ecográfico o analítico de sospecha, debemos realizar una PAAF diagnóstica³⁻⁵.

La asociación de tiroiditis autoinmune con carcinoma papilar es poco frecuente en niños; aun así, se debe considerar la necesidad de un seguimiento estrecho en estos niños, ya que el diagnóstico precoz es fundamental para evitar complicaciones a largo plazo. Niveles elevados de tiroglobulina, a pesar de la ausencia de nódulos en la ecografía, deben alertarnos en el seguimiento.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Sanz M, Rodríguez A, González E. Patología tiroidea en el niño y adolescente. *Pediatr Integral* 2015; XIX: 467-76.
2. Roncáles-Sameses P, Arriba A, Lou GM, Ferrer M. Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 y mutación C322fsX372. *Anales de Pediatría* 2015; 82: e60-3.
3. Cáceres F, Vancells M, Cuz O, Casano P. Carcinoma de tiroides en pediatría: seguimiento a 30 años. *Cir Pediatr* 2010; 23: 229-35.
4. Koibuchi H, Omoto K, Fukushima N, Toyotsuji T, Taniguchi N, Kawano M. Coexistence of papillary thyroid cancer and Hashimoto thyroiditis in children. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 1299-303.
5. Jeong SH, Hong HS, Lee EH, Kwak JJ. The diffuse sclerosing variant of papillary thyroid cancer presenting as innumerable diffuse microcalcifications in underlying adolescent Hashimoto's thyroiditis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3141.
6. Palaniappan R, Krishnamurthy A, Rajaraman SS, Kumar RK. Management outcomes of pediatric and adolescent papillary thyroid cancers with a brief review of literature. *Indian J Cancer* 2018; 55: 105-10.

Hipoglucemia neonatal y defectos de la línea media: signos guía para el diagnóstico de hipopituitarismo congénito

Neonatal hypoglycaemia and midline defects: guiding signs for the diagnosis of congenital hypopituitarism

Estela Gil Poch, Francisco Javier Arroyo Díez

Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz (España)

1. Motivo de consulta

Recién nacida que ingresa en la unidad de neonatología por prematuridad y fisura palatina completa asociada a labio leporino.

2. Antecedentes familiares

Padre de 35 años, sano. Madre de 29 años, con antecedente de endometriosis, sin otra patología. Primera gestación, sin historia de abortos previos. Sin consanguinidades entre las familias.

Gestación controlada, sin patología. Tensión arterial y glucemias normales, serología de infección connatal negativa (inmune a la rubéola). Sin consumo de tóxicos. Aporte adecuado de hierro y ácido fólico.

3. Antecedentes personales

Las ecografías prenatales constan como normales hasta la semana 20, donde se aprecia fisura palatina. Realizada amniocentesis, sin alteraciones, 46,XX.

Trabajo de parto y bolsa rota a las 33 + 5 semanas, recibe un ciclo de maduración pulmonar con betametasona. Parto por cesárea por posición transversa y defecto prenatal de línea media a las 34 + 3 semanas de edad gestacional. Cribado de *Streptococcus*

agalactiae negativo, recibida profilaxis adecuada por bolsa rota.

Nace con buen tono, pero con escaso esfuerzo respiratorio, por lo que se inicia reanimación, precisando aspiración de secreciones y soporte con CPAP. Apgar: 6/8. Tras la estabilización, mantiene constantes (temperatura; 36,5 °C; FC: 150 lpm; TAM: 39 mmHg; y SatO₂: 98%, con FiO₂ de 0,21 a través de CPAP). Se le traslada a la unidad de cuidados medios de neonatología.

4. Exploración física

En la primera exploración al nacimiento se aprecia: peso: 1.808 g (p10, -1,31 DE); longitud: 41,5 cm (p4, -1,87 DE) (Figura 1); perímetro craneal: 29 cm (p5, -1,66 DE); con regular estado general, ligera hipotonía axial y palidez. Actividad escasa, reactiva a la manipulación. Llanto débil.

Cráneo normal, con fontanela anterior abierta y normotensa, fontanela posterior cerrada. Suturas abiertas. Hipertelorismo con protrusión ocular y proptosis del ojo izquierdo, fisura palatina completa y amplia que asocia labio leporino (Figuras 2 y 3). Frenillo sublingual. Orejas pequeñas, displásicas y de implantación baja. Cuello y clavículas normales. Tonos puros, sin soplos, rítmicos. Pulsos periféricos palpables y simétricos. Tórax normal, con tiraje subcostal leve y taquipnea, buena entrada de aire bilateral. Abdomen blando y depresible, sin masas y sin megalias, el cordón umbilical tiene dos arterias y una vena. Los genitales externos son femeninos y normales. Caderas normales, ano en posición adecuada y perforado. Moro simétrico.

Correspondencia:

Estela Gil Poch

E-mail: estela.gil@salud-juntaex.es

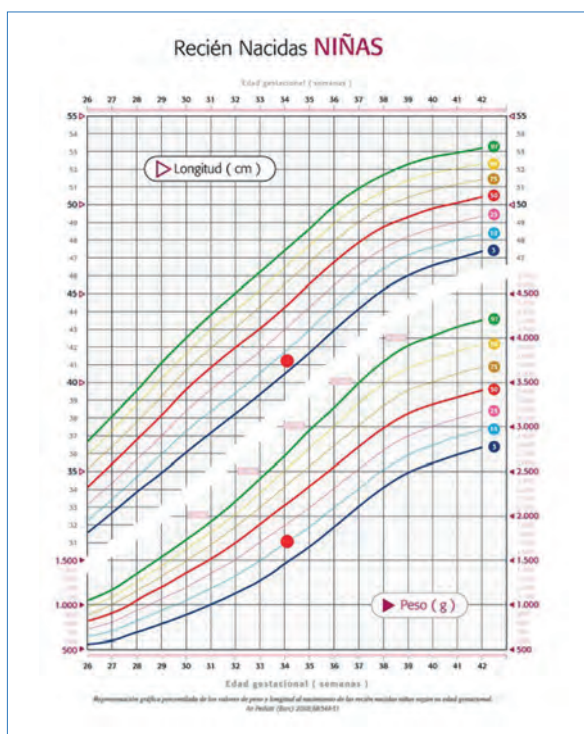


Figura 1. Percentiles de peso y longitud en el nacimiento (adecuados a su edad gestacional).



Figuras 2 y 3. Fenotipo de la paciente. Se aprecia fisura palatina completa (paladar duro y blando) asociada a gran defecto en el labio superior. Orejas displásicas y de implantación baja.

co, prensión palmoplantar adecuada. Realiza diuresis y meconio en las primeras horas de vida.

5. Evolución

A su ingreso en neonatología se realiza analítica por riesgo infeccioso (prematuridad y bolsa rota) con re-

sultado normal, y ecografías cerebral y abdominal normales.

Se canaliza una vía periférica y se planifica alimentación enteral a través de sonda orogástrica.

Además, es valorada por cardiología por rasgos dismórficos. En la ecocardiografía se aprecia *ductus* permeable sin signos de hipertensión pulmonar y comunicación interauricular pequeña de tipo *ostium secundum*, y las radiografías de tórax y abdomen son normales.

En la primera hora de vida, y previa a la primera toma de alimentación enteral, se realiza determinación de glucemia capilar (por prematuridad y bajo peso), con resultado < 25 mg/dL. Recibe cuatro bolos de suero glucosado al 10 % (2 mL/kg) por hipoglucemia persistente. La glucemia se normaliza y se inicia una perfusión intravenosa con aporte inicial de 8 mg/kg/minuto.

En las siguientes 48 horas continúa con controles de glucemia en límite bajo, a pesar de aumentar los aportes de glucosa intravenosa (aportes máximos parenterales: 9 mg/kg/minuto) e iniciar alimentación con fórmula adecuada a pretérminos (aporte total de glucosa: 10,5 mg/kg/minuto). Además, aparece policitemia en los controles de hemograma (Hcto: 64 %) e hiperbilirrubinemia (máxima de 11 mg/dL a las 48 horas de vida), que precisa fototerapia durante los primeros 7 días de vida, con descenso lento de las cifras de bilirrubina a pesar del tratamiento.

No presenta signos de infección, y los frotis periféricos y el hemocultivo en el nacimiento son negativos. La pérdida de peso de los primeros días de vida no excede el 7%.

Se mantiene estable durante su segunda semana de vida, con glucemias normales aún con aporte intravenoso (en descenso), con buena tolerancia a la alimentación enteral, toma por sonda en perfusión continua, sin signos de infección y manteniendo un tinte pletórico-ictérico, con la bilirrubina fuera del rango de fototerapia.

Recupera el peso del nacimiento a los 14 días de vida. Nuevo control de ecografías (cerebral y abdominal) normales. Diuresis y deposiciones adecuadas.

A los 16 días de vida comienza con signos de intolerancia oral, y presenta restos gástricos tras la toma, distensión abdominal, vómitos y alguna deposición con restos hemáticos.

Clínicamente taquicárdica, decaída, con poca actividad espontánea, relleno capilar enlentecido, ictericia de piel y mucosas, y desaturaciones frecuentes que precisan soporte con oxigenoterapia en las gafas nasales. El abdomen impresiona doloroso en la palpación.

En ese contexto aparece acidosis metabólica y aumento de reactantes de fase aguda (PCR: 32 mg/L). La muestra de orina es normal, y el urocultivo, negativo. Las glucemias se mantienen tras el inicio de dieta absoluta y de nutrición parenteral (aportes de 10 g/kg/día). Por sospecha de proceso séptico con afectación abdominal se inicia antibioterapia empírica con ampicilina y gentamicina, y la valora cirugía pediátrica, que indica tratamiento médico.

Radiología abdominal sin signos de complicaciones.

Tras el inicio de la antibioterapia, la evolución clínica de la niña es lenta, pero favorable. Se reinicia alimentación enteral a través de la sonda, con tolerancia irregular. Las glucemias se mantienen con mínimo aporte intravenoso.

Se aísla en hemocultivo *Staphylococcus hyicus*, por lo que se cambia tratamiento a teicoplanina y se completan 10 días de antibioterapia intravenosa.

Finaliza el tratamiento y se aprecia recuperación clínica, con buena tolerancia oral y con control analítico normal. Bilirrubina fuera de rango y glucemia normal. PCR en descenso. Ganancia ponderal progresiva.

De nuevo, período estable, sin incidencias durante la siguiente semana de hospitalización. Se recibe prueba de cribado neonatal, con resultado normal.

Los potenciales auditivos no pasan. La valora ORL: hipoacusia del oído izquierdo. Oído derecho normal.

A los 30 días de vida comienza con deposiciones frecuentes y de consistencia blanda, y no aparece fiebre ni vómitos. Se alimenta con lactancia materna fortificada.

En el control analítico aparece acidosis metabólica moderada (pH: 7,26; bicarbonato: 15 mmol/L; y EB: 12 mmol/L) con iones y glucemia normales (sodio: 139 mEq/L; potasio: 4 mEq/L; cloro: 108 mEq/L; y glucosa, 60 mg/dL). Se inicia tratamiento con expansores de volumen, bicarbonato oral y sustitución de leche materna por fórmula hidrolizada. Se mantiene hemodinámicamente estable sin precisar inicio de fármacos vasoactivos. Progresivamente se observa mejoría clínica y corrección de la acidosis. Continúa con curva ponderal lenta.

Valorada por oftalmología (órbita conservada, fondo de ojo normal, nervio óptico íntegro y proptosis del ojo izquierdo) y genética, que solicita cariotipo y estudio de arrays CGH.

A los 40 días de vida, permaneciendo estable y sin signos de infección, se deriva al hospital de referencia para valoración por cirugía maxilofacial por fisura palatina amplia (la intervención se prorroga al inicio por prematuridad y bajo peso). En los días posterior-

es comienza con períodos de letargo, y se evidencian hipoglucemia e hiponatremia grave (< 35 mg/dL y < 125 mEq/L, respectivamente), que precisan corrección hidroelectrolítica y reinicio de aportes de glucosa intravenosa (hasta 8 mg/kg/minuto).

Somatometría: peso: 2.300 g ($p < 1$, $-3,37$ DE); longitud: 44,5 cm ($p < 1$, $-4,15$ DE); perímetro cefálico: 32,5 cm ($p < 1$, $-3,83$ DE); IMC: 11,6 kg/m² (p_2 , $-2,16$ DE); y SC: 0,18 m².

Se solicita interconsulta a endocrinología, y se realiza analítica completa con estudio hormonal y prueba de imagen cerebral (RM) ante la sospecha de patología hipofisaria (alteraciones hidroelectrolíticas y defectos de la línea media), con los siguientes resultados:

- IGF-I: 59 ng/mL (23-109).
- IGFBP3: 1,46 µg/mL (0,9-2).
- TSH: 2,25 mUI/mL (0,45-7).
- T₄ libre: 0,63 ng/dL (0,61-1,5).
- RM cerebral: hipoplasia adenohipofisaria, neurohipófisis ectópica y ausencia de tallo hipofisario. No constan otras alteraciones cerebrales.

Ante los hallazgos compatibles con síndrome de sección del tallo hipofisario, se inicia tratamiento sustitutivo con GH subcutánea (0,035 mg/kg/día) e hidrocortisona oral (10 mg/m²/día).

6. Aproximación diagnóstica

- Recién nacida pretérmino de peso adecuado a su edad gestacional.
- Hipopituitarismo.
- Síndrome de sección del tallo hipofisario.
- Defectos de la línea media (fisura palatina y labio leporino).
- Hipoglucemia.
- Hiponatremia.
- Sepsis por estafilococo.

7. Aproximación terapéutica

Al mejorar clínicamente tras el inicio del tratamiento, se realiza intervención quirúrgica para la colocación de un obturador palatino, con buena evolución posterior, recibiendo la medicación pautaada sin incidencias, progresando en alimentación oral, con controles de iones y glucemia mantenidos y con ganancia ponderal progresiva –al alta a domicilio con 68 días de vida, pesa 2.650 g ($p < 1$, $-3,37$ DE).

Es valorada por neuropediatría con exploración sin patología, que recomienda seguimiento.

A los 5 meses de vida se realiza control en consultas de endocrinología pediátrica, y mantiene tratamiento

con GH subcutánea e hidrocortisona oral, con buen cumplimiento. Alimentación bien tolerada por succión-perfusión por sonda orogástrica en el domicilio.

No ha presentado episodios de descompensación metabólica.

Somatometría a los 5 meses de edad: peso, 4.740 g ($p < 1$, -2.45 DE); longitud, 53 cm ($p < 1$, -4 DE); IMC, $16,87 \text{ kg/m}^2$ (p50); SC, $0,25 \text{ m}^2$.

Exploración con buen estado general, bien hidratada y perfundida. Buen tono y reactividad. Porta sonda orogástrica, con reflejos y succión adecuada. Tonos puros sin soplos, buena entrada de aire bilateral. Abdomen normal y genitales normales.

Ritmo de diuresis y deposiciones normales.

Control analítico:

- ACTH: $4,47 \text{ pg/mL}$ (6-56).
- Cortisol: $0,572 \text{ µg/dL}$.
- TSH: $4,1 \text{ mUI/mL}$ (0,73-8,35).
- T_4 libre: $6,77 \text{ pg/mL}$ (9,2-19,9).

8. Seguimiento de la evolución

Se ajusta el tratamiento según el peso y los resultados analíticos.

Observamos inicio de alteración del eje tiroideo, con signos de hipotiroidismo central. Se pauta tratamiento con levotiroxina con buena respuesta.

Recibido análisis genético con cariotipo 46,XX y arrays CGH normales.

A los 6 meses de vida: peso, $5,5 \text{ kg}$ ($p2$, $-2,12$ DE); longitud, 56 cm ($p < 1$, $-3,73$ DE); e IMC, $17,54 \text{ kg/m}^2$ (p59, $+0,25$ DE) (Figura 4).

El hipopituitarismo hace referencia a la insuficiente secreción de una o varias hormonas hipofisarias. Si el déficit está presente en el momento del nacimiento, hablamos de hipopituitarismo congénito. Son causas de éste la patología perinatal (asfixia perinatal, parto traumático) y las alteraciones genéticas^{1,2}.

Se puede detectar deficiencia aislada o múltiple de hormonas adenohipofisarias, con una presentación clínica heterogénea, desde casos graves de hipoglucemia o colestasis neonatal hasta presentaciones progresivas o tardías con defectos hormonales en cascada, que se manifiestan como pubertad retrasada, hipogonadismo hipogonadotrofo o infertilidad.

Las deficiencias hipofisarias pueden ser de distinta intensidad, con afectación de ejes hipofisarios dife-

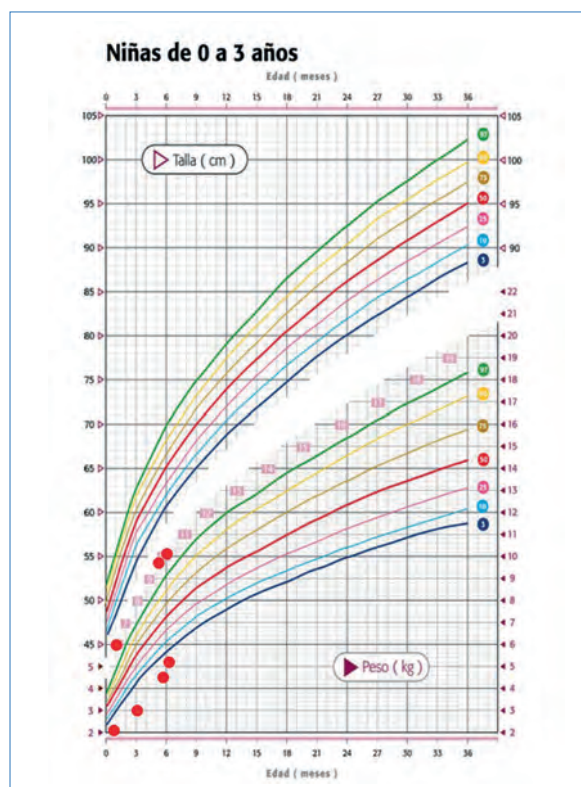


Figura 4. Curva de peso y longitud en los primeros 6 meses de vida (tratamiento sustitutivo desde los 2 meses de vida).

rentes, con o sin otras anomalías anatómicas y/o funcionales desde el punto de vista neurológico, visual o auditivo, o incluso otras malformaciones mayores de otros órganos y sistemas. Con respecto a la etiología, podemos comentar¹⁻³:

- a. Causa genética: se han descrito alteraciones genéticas implicadas en el hipopituitarismo congénito, en diferentes genes: *PROP1*, *POU1F1*, *LHX3*, *LHX4*, *HESX1*, *OTX2*, *SOX2*, *SOX3* y *PROKR2*.
- b. Alteraciones del desarrollo embrionario del hipotálamo y la hipófisis.
- c. Aunque la tasa de diagnóstico genético se ha incrementado gracias a las técnicas de secuenciación masiva, aún es probable la importancia de factores ambientales en la etiología del hipopituitarismo congénito y de genes aún desconocidos, como es el caso de nuestra paciente, con panel genético sin alteraciones.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, suelen ser recién nacidos con peso adecuado a su edad gestacional con hipoglucemia persistente, ictericia prolongada, hiponatremia e hipogonadismo. Si cursa con déficit de ACTH, puede aparecer hipotensión, shock, hipoglucemia e hiponatremia graves^{1,2,4}.

Estos pacientes pueden presentar un cuadro exclusivamente endocrino o combinaciones de deficiencias endocrinas y malformaciones viscerales, aunque el hipopituitarismo congénito puede no dar la cara durante la infancia (sólo se diagnostican en este período alrededor de un 25% de los pacientes)²⁻⁴.

La sospecha diagnóstica se basa en la clínica, incluso en época prenatal, con historia familiar de hipopituitarismo, presentación de nalgas o anomalías de la línea media diagnosticadas por ecografía. Normalmente, el peso en el nacimiento no se ve afectado.

En la etapa posnatal, la sospecha se basa en la exploración y signos físicos (paladar hendido, incisivo central único, micropene o criptorquidia en los varones, ictericia, colestasis y fallo en el crecimiento en los primeros meses de vida, apoyada por determinaciones bioquímicas y hormonales –hipoglucemia neonatal precoz (grave si hay déficit de ACTH), TSH y T₄ bajas–, realización de pruebas de imagen cerebral (RM) en busca de defectos estructurales (tríada hipotalámica) y determinaciones genéticas (mutaciones en *PROP1*, *LHX3*, *OTX2*...)^{2,5}.

La gran variedad de alteraciones morfológicas intracraneales refuerza el valor de la RM cerebral en la evaluación inicial de estos pacientes, así como realizar una evaluación oftalmológica y audiológica en todos ellos por la frecuencia de alteraciones en dichos niveles.

El tratamiento debe iniciarse de forma temprana, corrigiendo la hipoglucemia y las alteraciones iónicas, e iniciando la sustitución de los déficits hormonales.

- Déficit de GH (GH: 0,025-0,035 mg/kg/día).
- Déficit de ACTH (8-10 mg/m²/día cada 8 horas con hidrocortisona vía oral).
- Déficit de TSH, según la edad en el diagnóstico (comprobar primero que el eje ACTH-cortisol es normal o, si está alterado, iniciar primero tratamiento con corticoides, antes de sustituir las hormonas tiroideas).
- Déficit de ADH (desmopresina).
- Déficit de FSH/LH (testosterona/estrógenos).

En nuestro caso, la paciente presentaba diversos factores de riesgo para la presentación de hipoglucemia neonatal (recién nacido pretérmino, peso al nacimiento < 2.500 g, riesgo de infección), pero esta hipoglucemia, asociada a ictericia prolongada, alteraciones iónicas y defecto estructural de la línea media (labio leporino y fisura palatina), nos debe hacer pensar en defectos hipofisarios como parte del diagnóstico diferencial en el caso de clínica heterogénea (incluyendo

procesos infecciosos, deshidratación, estancamiento ponderal) y, de ese modo, establecer un diagnóstico y un tratamiento precoz.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Palomo Atance E, Rodríguez Contreras FJ. Hipopituitarismo. Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Manual de diagnóstico y Terapéutica de Endocrinología Pediátrica v.1.0. 2018.
2. Rodríguez Contreras FJ, Campos Barrios A, González Casado I. Actualización del hipopituitarismo congénito. Aspectos clínicos y genéticos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9 (Supl 1) 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018. Mar.457.
3. Céspedes Salazar, C; Murillo Casas, AD; Forero Ronderos, C. Hipopituitarismo congénito: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017; Volumen 8. Edición 1 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Mar.376.
4. Stieg MR, Renner U, Stalla GK and Kopczak A. Advances in understanding hypopituitarism [version 1; referees: 2 approved] F1000Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev):178 (doi: 10.12688/f1000research.9436.1).
5. Qing Fang, Anna Flavia Figueredo Benedetti, Qianyi Ma, Louise Gregory, Jun Z. Li, Mehul Dattani, Abdollah Sadeghi-Nejad, Ivo J.P. Arnhold, Bernice Bilharinho de Mendonça, Sally A. Camper, and Luciani R. Carvalho. HESX1 Mutations in Patients with Congenital Hypopituitarism: Variable Phenotypes with the Same Genotype. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 September ; 85(3): 408–414. doi:10.1111/cen.13067.

Hipertiroidismo secundario a tratamiento con amiodarona

Hyperthyroidism secondary to amiodarone

Nerea Itza Martín¹, Cristina Mora Palma², Jesús Domínguez Riscart³, Isabel González Casado¹

¹ Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

² Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de Valme. Sevilla (España)

³ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Mar. Cádiz (España)

1. Motivo de consulta

Alteración de la función tiroidea en paciente con enfermedad de Danon y trasplante cardíaco.

2. Enfermedad actual

Paciente de 18 años de edad que acude a la consulta de endocrinología infantil por alteración de la función tiroidea, presentando niveles elevados de T₄L de 4,89 ng/dL y disminución de TSH de 0,2 mUI/mL. Previamente al trasplante cardíaco presentaba un perfil tiroideo dentro de la normalidad (Tabla 1) y se encuentra clínicamente asintomática sin presentar signos de hipertiroidismo.

3. Antecedentes personales

Enfermedad de Danon asociada a insuficiencia cardíaca en fase terminal que precisa trasplante cardíaco a los 17 años de edad. Desde los 15 años de edad se encuentra en tratamiento con Amiodarona por arritmias cardíacas a dosis inicial de 2,5 mg/kg/día que se aumenta a lo largo de dos años hasta 6 mg/kg/día. Después del trasplante cardíaco, se inicia tratamiento con propranolol 40 mg/día y corticoterapia (metilprednisolona 15 mg/kg/día) con descenso posterior progresivo.

4. Exploración física

Peso: 65,7 kg (p79, +0,84 DE). Talla: 166 cm (p66, +0,43 DE). IMC: 23,84 (p76, +0,72 DE). Superficie corporal: 1,74 m². FC: 85 lpm. Presión arterial sistólica: 110 mmHg (p41, -0,25 DE). Presión arterial diastólica: 68 mmHg (p54, 0,11 DE). Ausencia de lesiones cutáneas, temblor distal, ni bocio o hiperreflexia.

5. Exploraciones complementarias

Se amplía el estudio analítico inicial observando valores elevados de tiroglobulina (705 ng/mL), anticuerpos antiperoxidasa y estimulantes de la glándula tiroidea (anti-TPO y TSI) negativos y yoduria elevada (802 µg/L) (Tabla 2).

Se realiza una ecografía tiroidea en la que se observa un tiroides globalmente aumentado de tamaño con ecogenicidad heterogénea (Figura 1) y una gammagrafía tiroidea donde se observa la ausencia de captación del tejido tiroideo (Figura 2).

6. Aproximación diagnóstica

El hipertiroidismo, en nuestro caso, podría ser consecuencia del tratamiento previo con amiodarona, actuando por un mecanismo mixto:

- Por un lado, el aumento de los valores de tiroglobulina y los datos compatibles con tiroiditis en la ecografía, sugieren una posible destrucción de la glándula tiroidea. La autoinmunidad resultó negativa, por lo que la destrucción glandular podría ser consecuencia de la acción de la amiodarona.

Correspondencia:

Nerea Itza Martín

E-mail: nerea.itza@salud.madrid.org

Tabla 1. Evolución analítica del perfil tiroideo (pretrasplante).

	Unidad	Rango	Pretrasplante Amiodarona 2,5 mg/kg/día		Pretrasplante Amiodarona 6 mg/kg/día	Postrasplante (PT)	
			1 año pre- trasplante	6 meses pre- trasplante	1 mes pre- trasplante	+2 días PT	+10 días PT
TSH	μUI/mL	(0,51-4,94)	3,16	4,53	3,42	0,2	0,02
T₄L	ng/dL	(0,78-1,53)	1,1	1,47	1,15	4,89	7,2

Tabla 2. Estudio analítico de la función tiroidea inicial (postrasplante).

	Unidad	Rango	10 días postrasplante
TSH	μUI/mL	(0,51-4,94)	0,02
T₄L	ng/dL	(0,78-1,53)	7,2
TSI	U/L	(0-2)	0,2
Antiperoxidasa	UI/mL	(<60)	30
Tiroglobulina	ng/mL	(1,6-59,9)	705
Antitiroglobulina	UI/mL	(<60)	16,1
Yodo en orina	μg/L	(100-200)	802

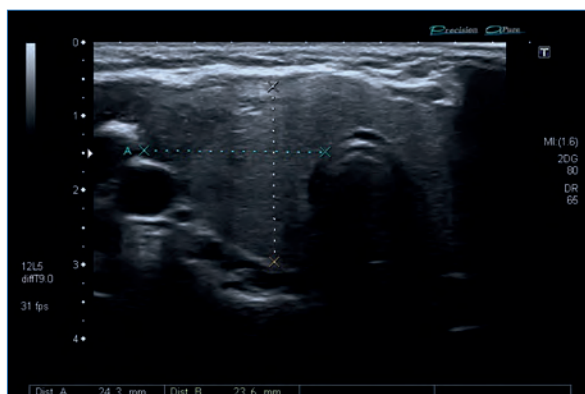


Figura 1. Ecografía tiroidea.



Figura 2. Gammagrafía tiroidea.

- Por otro lado, la yoduria aumentada, junto con la ausencia de captación del tejido tiroideo en la gammagrafía, sugiere un aumento en la síntesis de hormonas tiroideas. La única fuente de aporte extra de yodo en esta paciente, es el tratamiento previo con amiodarona.

7. Aproximación terapéutica

Se inicia tratamiento con fármaco antitiroideo (metimazol: 10 mg cada 8 horas). En el momento del inicio del tratamiento (postrasplante inmediato), la paciente recibe tratamiento con propranolol e hidrocortisona a dosis de 30 mg/m²/día.

8. Evolución del caso

La paciente permanece clínicamente asintomática hasta los cuatro meses del diagnóstico de hipertiroidismo, momento en el cual se retira el propranolol por parte de cardiología. En este momento comienza a presentar nerviosismo, intranquilidad, taquicardia, temblor distal y sensación de palpitaciones, todo ello compatible con clínica de hipertiroidismo que no se había constatado previamente por el tratamiento con betabloqueantes. Precisa entonces la reintroducción de propranolol (dosis 20 mg cada 8 horas).

A los cinco meses del inicio del tratamiento se observa normalización analítica del perfil tiroideo (Tabla 3). El tratamiento con corticoides se fue disminuyendo hasta dosis fisiológicas de manera progresiva y el tratamiento con metimazol y propranolol se suspendió a los ocho meses del diagnóstico, momento en el cual se introduce tratamiento con levotiroxina 1 μg/kg/día debido a niveles disminuidos de T₄L.

9. Comentarios

La amiodarona es un antiarrítmico de clase III con una vida media de 100 días que se utiliza como tratamiento de arritmias auriculares y ventriculares. Es una cau-

Tabla 3. Evolución analítica del perfil tiroideo (postrasplante).

	Unidad	Rango	Postrasplante (PT)								
			+10 días PT	+19 días PT	+37 días PT	+50 días PT	+2 meses PT	+5 meses PT	+8 meses PT	+9 meses PT	+10 meses PT
TSH	μUI/mL	(0,51-4,94)	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	2,77	6,2	5,7	2,7
T4L	ng/dL	(0,78-1,53)	7,2	>12	4,81	3,93	4,38	0,91	0,69	1,29	1,35
Tratamiento			Inicio de metamizol. Propanolol. Corticoides						Retirada del metamizol y el propanolol. Inicio de levotiroxina		

sa conocida de disfunción tiroidea, que se puede presentar como hipotiroidismo o como hipertiroidismo.

La incidencia de las alteraciones tiroideas actualmente se desconoce, y puede establecerse en torno al 10% de los pacientes tratados con amiodarona. Sus efectos secundarios son dependientes de la dosis, y pueden causar hipertiroidismo por dos mecanismos siguiendo dos patrones:

- Tipo I. Aumento de síntesis de hormonas tiroideas secundario a la parte yodada del fármaco, que puede persistir a pesar de haberse retirado el tratamiento. Ocurre principalmente si la glándula tiroidea presenta una patología de base y el tratamiento se realiza con fármacos antitiroideos, radioyodo o cirugía.
- Tipo II. La molécula de amiodarona produce una destrucción de la glándula tiroidea y la hormona preformada se libera al torrente sanguíneo, normalmente de manera transitoria. Suele ocurrir en glándula tiroidea sana.

La edad en el inicio del tratamiento se ha descrito como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de alteración de la función tiroidea en el tratamiento con amiodarona.

Las modificaciones en el tratamiento antitiroideo deben realizarse de forma lenta, monitorizando sus posibles efectos secundarios. Como se ha mencionado, la amiodarona tiene una vida media larga, por lo que los efectos adversos pueden detectarse a pesar de la suspensión del tratamiento. En nuestro caso, el tratamiento con antitiroideos pudo ser retirado a los ocho meses de su inicio tras un descenso de dosis progresivo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Capel I, Tasa-Vinyals E, Cano-Palomares A, Bergés-Raso I, Albert L, Rigla M, et al. Takotsubo cardiomyopathy in amiodarone-induced hyperthyroidism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017; 2017: 16-0116.
2. Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, Pach D, Ruchala M, Kamiński G, et al. Amiodarone and the thyroid. *A Endokrynol Pol* 2015; 66: 176-86.
3. Barbesino G1. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid* 2010; 20: 763-70.

Mutación de *novo* del gen *RET* en un paciente con miopatíamiotubular (centronuclear) ligada a X. Tiroidectomía profiláctica precoz

De *novo* mutation of the *RET* gene in a patient with X-linked myotubular (centronuclear) myopathy. Early prophylactic thyroidectomy

M.^a Teresa Llorente Cereza, Feliciano Ramos Fuentes, M.^a Purificación Ventura Faci,
M.^a Gloria Bueno Lozano

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza (España)

1. Motivo de consulta

Hipotonía neonatal y mutación genética con riesgo neoplásico.

Lactante de 3 meses en seguimiento desde el período neonatal por hipotonía grave de origen central en cuyo estudio genético se confirma mutación en homocigosis del gen *MTM1*: c.141_144del (p.Glu48Leufs*24), además de hallazgo de mutación en heterocigosis en el gen *RET*: c.2753T>C (p.Met918Thr). Esta mutación está descrita en pacientes con neoplasia endocrina múltiple (MEN) 2B, con elevado riesgo de carcinoma medular de tiroides de alta agresividad, y se recomienda cirugía profiláctica dentro del primer año de vida¹. A los 6 meses de vida, por su enfermedad neurológica grave, precisa la realización de una traqueostomía. Ante la presencia de niveles elevados de calcitonina para su edad, se indica una tiroidectomía profiláctica en el mismo acto quirúrgico. Se inicia en el postoperatorio tratamiento sustitutivo con levotiroxina, vitamina D₃ y carbonato cálcico.

2. Antecedentes familiares

Primer hijo de padres no consanguíneos. No refieren antecedentes de patología oncológica familiar ni de patología tiroidea. El padre presenta un genotipo nor-

mal, sin detectarse alteraciones en la región analizada del gen *RET*. La madre es portadora de la mutación c.141_144del en el gen *MTM1*. No se detectan alteraciones en la región analizada del gen *RET*.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado con diagnóstico prenatal de polihidramnios y macrosomía. Parto eutócico a las 32 + 5 semanas de edad gestacional. Nace hipotónico con esfuerzo respiratorio ineficaz y precisa IPPV para su recuperación, y persiste una marcada hipotonía y arreflexia, con Apgar 4/6/6. Antropometría en el nacimiento: peso, 2.355 g (>p95, +1,71 DE para p50); longitud, 49,8 cm (>p99, +4,19 DE para p50); y perímetro cefálico, 34 cm (>p99, +2,41 DE para p50).

Ingresa al nacimiento en el servicio de neonatología y precisa ventilación mecánica durante 33 días, continuando con ventilación no invasiva por insuficiencia respiratoria restrictiva, por lo que a los 6 meses se realiza una traqueostomía. En el mismo acto quirúrgico se indica una tiroidectomía profiláctica. No presenta reflejo de succión ni deglutorio y necesita alimentación enteral por sonda, por lo que se realiza una gastrostomía y técnica antirreflujo a los 6 meses de vida. Hemorragia digestiva alta a los 3 meses de vida que precisa laparotomía exploradora. Presenta en los primeros días de vida una hemorragia intraventricular, que deriva en hidrocefalia posthemorrágica. Se objetiva en estudio de resonancia magnética cerebral, además, una atrofia de cuerpo calloso e hipoplasia del vermis cerebeloso.

Correspondencia:

M.^a Teresa Llorente Cereza

E-mail: mtllorente@salud.aragon.es

4. Exploración física

A los 3 meses de vida:

- Peso: 4.760 g (p2, -2,12 DE para p50); longitud: 65,5 cm (p81, +0,88 DE para p50); y perímetro cefálico: 40,7 cm (p18, -0,95 DE para p50).
- PA: 94/57 mmHg. Frecuencia cardíaca: 100 lpm. SatO₂ basal: 98%.
- Facies miopática. Turricefalia. Pabellones auriculares de baja implantación. Boca en carpa, paladar ojival. Dedos largos. Tórax normoconfigurado.

En la auscultación cardiopulmonar presenta una normoventilación bilateral, sin signos de dificultad respiratoria, conectado a respirador. Sin soplos audibles. Tonos rítmicos.

En la exploración abdominal presenta un abdomen blando, depresible, sin palpase masas ni hepatoesplenomegalia. Genitales masculinos normoconfigurados, criptorquidia bilateral.

5. Exploraciones complementarias

- Hemograma y metabolismo del hierro normales. Bioquímica general normal. CK: 42 U/L (20-203); y LDH: 172 U/L (120-300).
- Función tiroidea previa a la tiroidectomía: TSH: 2,9 mUI/mL (0,7-5,97) con T₄ libre de 1,6 ng/dL (0,96-1,77); calcitonina: 55,9 pg/mL (0-8,4); CEA: 9,09 ng/mL (< 4,7); y calcio iónico: 1,33 mmol/L.
- Ecografía tiroidea previa a la tiroidectomía: glándula tiroides en posición normal, sin alteraciones en su morfología ni ecoestructura. Lóbulo derecho de 9 × 6 mm de diámetros transversos y lóbulo izquierdo de 8 × 8 mm. Istmo de espesor normal. Esófago en posición normal, sin hallazgos destacables. No se identifican adenomegalias regionales. Ejes yugulo-carotídeos permeables y de calibre normal. Diagnóstico sin alteraciones reseñables.
- Informe anatomopatológico de pieza de tiroidectomía total: dos microcarcinomas medulares de tiroides; uno en el lóbulo izquierdo de 2,6 mm y otro en el lóbulo derecho de 2,4 mm de diámetro. Infiltración linfovascular negativa. Infiltración perineural negativa. Extensión extratiroidea negativa. Márgenes negativos. pT1a. Hiperplasia de células C.
- Función tiroidea tras la tiroidectomía: TSH, 3,27 mUI/mL (0,7-5,97) con T₄ libre de 1,63 ng/dL (0,96-1,77); T₃ libre, 4,28 pg/mL (2,41-5,5); y calcitonina, 3,67 pg/mL (0-8,4).

- Función tiroidea, último control 18 meses tras la tiroidectomía: TSH, 7,83 mUI/mL (0,7-5,97) con T₄ libre de 2,01 ng/dL (0,96-1,77); T₃ libre, 3,15 pg/mL (2,41-5,5); calcitonina, 7,39 pg/mL (0-8,4); CEA, 0,68 ng/mL (<4,7); tiroglobulina, 8,6 ng/mL (0-55); PTH, 9,8 pg/mL (15-65); 25-OH-D₃, 33,9 ng/mL (30-150); calcio, 9 mg/dL (9-11); fósforo, 7,14 mg/dL (3,1-6); y calcio/creatinina en la orina, 0,54 mg/mg (0-0,5).
- Ecografía de cuello, 18 meses tras la tiroidectomía: no se reconocen restos de glándula tiroidea, adenopatías prevasculares en paciente portador de traqueostomía.
- Resonancia magnética cerebral: importante aumento del tamaño de ambos ventrículos laterales y del tercer ventrículo en relación con hidrocefalia. Importante atrofia del cuerpo caloso. Se visualiza glándula hipofisaria sin desplazamiento significativo del tallo hipofisario. Buena diferenciación sustancia blanca/sustancia gris.
- Ecografía abdominal: riñones de tamaño y morfología normal con índice corticomedular conservado y sin ectasias en ninguno de los sistemas excretores. No se aprecian quistes en el parénquima hepático ni renal. Sin otros hallazgos de interés.
- Biopsia de músculo estriado de cuádriceps: cambios compatibles con miopatía miotubular/centronuclear.
- Estudio genético de distrofia miotónica de Steinert: no presenta la expansión dinámica CTG responsable de la enfermedad.
- Estudio genético (exoma): mutación identificada en el gen *MTM1* c.141_144del (p.Glu48Leufs*24) compatible con miopatía miotubular (centronuclear) ligada a X y mutación en heterocigosis en el gen *RET* C.2753T>C (p.Met918Thr).

6. Aproximación diagnóstica

Con todos estos datos, los diagnósticos de nuestro paciente son:

- Miopatía miotubular (centronuclear) ligada a X.
- Hipotiroidismo primario tras tiroidectomía (mutación en el gen *RET*).
- Microcarcinoma medular de tiroides.
- Hipocalcemia por hipoparatiroidismo primario poscirugía.

7. Aproximación terapéutica

Tras la actitud terapéutica de realizar tiroidectomía profiláctica a los 6 meses de vida, requiere:

- Dosis sustitutiva de levotiroxina (5-6 µg/kg/día), que se modifica según controles analíticos.
- Precisa suplementos de calcio (carbonato cálcico), 60 mg/kg/día de calcio elemental, y vitamina D (alfacalcidol) por hipocalcemia e hipoparatiroidismo secundario a la cirugía.

Otros tratamientos:

- Trihexifenidilo para la sialorrea.
- Alimentación enteral (mediante sonda de gastrostomía).
- Ventilación asistida/controlada mediante respirador (traqueostomía).

8. Seguimiento de la evolución

Actualmente el paciente tiene 2 años.

Peso, 16 kg (p98, +2,16 DE para p50), y longitud, 93 cm (p95, +1,66 DE para p50).

Portador de traqueostomía que precisa soporte respiratorio con BiPAP. Colonizado por *Pseudomonas aeruginosa* y por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Alimentación enteral mediante botón gástrico.

En tratamiento con levotiroxina en dosis de 100 µg al día de lunes a viernes y 150 µg sábado y domingo (7 µg/kg/día, aproximadamente), con buen control de la función tiroidea.

Precisa suplementos de calcio (carbonato cálcico), 60 mg/kg/día de calcio elemental y alfacalcidol 1 µg al día, por un hipoparatiroidismo posquirugía.

Presenta niveles normales en los controles analíticos de calcitonina y CEA.

Se presenta la asociación clínica en un mismo paciente de dos entidades poco frecuentes en pediatría. Una mutación asociada a formas graves de miopatía miotubular (centronuclear) ligada a X, con la madre del paciente portadora, y la mutación del gen *RET*, probablemente un evento *de novo*, al no detectarse la mutación en los progenitores.

Este tipo de mutación se asocia a formas agresivas de carcinoma medular de tiroides, determinante del

pronóstico de estos pacientes, y se recomienda una tiroidectomía profiláctica antes del año de vida¹. Dados los riesgos de una tiroidectomía en estas edades, con un mayor riesgo de hipoparatiroidismo posquirugía, se sugiere la posibilidad, en mutaciones *de novo* del gen *RET*, de retrasar la intervención con controles de calcitonina hasta una edad máxima de 4 años².

En nuestro paciente se ha realizado la tiroidectomía a una edad muy precoz, a los 6 meses de vida, y presenta ya a esta edad niveles elevados de calcitonina³ y evidencia histológica de malignización.

Se recomienda un seguimiento postoperatorio con niveles de calcitonina y CEA⁴, que se encuentran desde la intervención dentro de los rangos normales, lo que indica la evolución satisfactoria del proceso tiroideo.

En los niños con la mutación *de novo* del gen *RET* detectada en nuestro paciente, el diagnóstico de MEN2B se realiza habitualmente por rasgos característicos en el fenotipo, que no presenta este paciente, o más tardíamente con la aparición de un nódulo tiroideo o un feocromocitoma⁵. En este caso fue un hallazgo dentro del estudio genético por su hipotonía central grave. Aproximadamente un 50% de los pacientes con MEN2B van a presentar un feocromocitoma. Se recomienda iniciar el cribado de feocromocitoma a los 11 años de edad¹.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidence.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al; The American Thyroid Association Guidelines Task Force On Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567-610.
2. Brauckhoff M, Machens A, Lorenz K, Bjoro T, Varhaug JE, Dralle H. Surgical curability of medullary thyroid cancer in multiple endocrine neoplasia 2B. *An Surg* 2014; 259: 800-6.

3. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women and children. *Clin Chem* 2004; 50: 1828-30.
4. Wells SA Jr, Haagensen DE Jr, Linehan WM, Farrell RE, Dilley WG. The detection of elevated plasma levels of carcinoembryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1978; 42: 1498-503.
5. Brauckhoff M, Gimm O, Weiss CL, Ukkat J, Sekulla C, Brauckhoff K, et al. Multiple endocrine neoplasia 2B síndrome due to codon 918 mutation: clinical manifestation and course in early and late onset disease. *World J Surg* 2004; 28: 1305-11.

Talla baja por alteración en la región *PAR 1-gen SHOX*. A propósito de un caso

Short stature due to alteration in the *PAR 1 region-SHOX gene*. A case report

Nerea López Andrés, María Pilar Sevilla Ramos

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Guadalajara (España)

Introducción

La talla es un rasgo genético que resulta de una compleja interacción a lo largo de todo el proceso de crecimiento de múltiples genes, que se encuentran tanto en los autosomas como en los cromosomas sexuales, y cuya expresión puede ser modulada por diferentes factores ambientales, entre los que destacan factores nutricionales, infecciosos y hormonales (herencia poligénica y multifactorial)¹. No obstante, un pequeño porcentaje de los fracasos de crecimiento son la consecuencia de la alteración de un único gen (herencia monogénica).

El gen *SHOX* (*Short stature HOmeoboX-containing gene*) es la causa monogénica más frecuente de talla baja (prevalencia estimada de 1/1.000-2.000 personas en población general), por encima del defecto de la hormona de crecimiento (GH) o síndrome de Turner. Se localiza en la región pseudoautosómica 1 (*PAR 1*) localizada en los brazos cortos de los cromosomas X e Y, y precisa para su correcta expresión la integridad de las dos copias del gen *SHOX* de ambos progenitores^{2,3}.

Su deficiencia está implicada en diferentes formas clínicas de talla baja²⁻⁶:

- La haploinsuficiencia de *SHOX* o defecto en heterocigosis se ha asociado a talla baja aislada (2-3% de las tallas bajas), discondrosteosis de Léri-Weill (50-100%) y síndrome de Turner (casi en el 100% de las pacientes).

- La expresión nula de *SHOX* o alteración en homocigosis causa una displasia ósea grave denominada displasia mesomélica de Langer.

El principal mecanismo involucrado en estas alteraciones radica en deleciones (aproximadamente entre un 70-80%), y las mutaciones puntuales son minoritarias, aunque no hay diferencias fenotípicas en cuanto al mecanismo productor de la alteración^{2,3}.

Además, se han descrito zonas reguladoras o *enhancers*, que están próximas al gen *SHOX* dentro de la región *PAR 1*, cuyas alteraciones dan manifestaciones clínicas indistinguibles de las propias de la haploinsuficiencia del gen *SHOX*. Por ello es importante que el estudio genético de los pacientes con alteraciones del gen *SHOX* incluya estas secuencias reguladoras^{2,3}.

En este trabajo se presenta el caso clínico de un paciente con talla baja que presenta una alteración (deleción) en homocigosis que incluye dichas zonas reguladoras en la región *PAR 1* que contiene al gen *SHOX*.

1. Motivo de consulta

Niño de 9 años y 11 meses remitido a consulta de endocrinología infantil por su pediatra de atención primaria por talla baja. Aporta tallas previas: a los 4 años presenta talla de 95 cm (-2,29 DE); a los 6 años, talla de 106 cm (-2,25 DE); y a los 6 años y 9 meses, talla de 110 cm (-2,34 DE). La gráfica de peso está en el percentil 10-25. Refiere artralgia en rodillas ocasional; sin otra clínica asociada.

Correspondencia:
Nerea López Andrés
E-mail: nereal@sescam.jccm.es

2. Antecedentes familiares

- Madre: talla, 152,5 cm (–1,94 DE); IMC, 19,26 (–0,75 DE); braza, 146 cm (disminuida); talla sentada, 88 cm; y *ratio* talla sentada/talla, 57% (VN ≤ 55,5%). Impresiona de leve deformidad dorsal de la extremidad distal de ambos antebrazos (deformidad de Madelung). Menarquia a los 13 años.
- Padre: talla, 160 cm (–2,73 DE); IMC, 24,14 (+0,14 DE); braza, 173 cm (aumentada); talla sentado, 86 cm; y *ratio* talla sentado/talla, 53% (VN ≤ 55,5%).
- La talla genética es 162,5 cm ± 5 cm (–2,34 DE).
- Tiene una hermana de 6 años y 1 mes con talla, 110,8 cm (–1,39 DE); IMC, 16,37 (+0,13 DE); braza, 110 cm (normal); talla sentada, 61,1 cm; y *ratio* talla sentada/talla, 55% (VN ≤ 55,5%).
- Refieren que en la rama paterna hay tallas bajas (tía paterna, 152 cm).
- En la rama materna, los abuelos maternos tienen tallas bajas-medias y de los tíos maternos, uno de ellos mide 180 cm y otros dos en torno a 170 cm.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado de curso normal. Parto eutócico a término (edad gestacional 38 + 0 semanas). Período neonatal normal. Peso recién nacido, 2.655 g (–1,22 DE); longitud recién nacido, 47 cm (–1,47 DE). Pruebas metabólicas normales. Diversificación alimentaria sin alergias ni intolerancias. Desarrollo psicomotor normal. Inmunizaciones según calendario vacunal. No ha presentado patologías de interés previas, ni ha requerido ingresos hospitalarios ni recibe tratamiento habitual.

4. Exploración física

Edad: 9 años y 11 meses. Talla, 123 cm (–2,72 DE); peso, 23,9 kg (–1,34 DE); IMC, 15,8 (–0,83 DE). Velocidad de crecimiento: 3,8 cm/año (–1,08 DE). Braza: 122 cm (normal). Segmento inferior (SI): 68 cm. SS/SI: 0,8 (disminuido). Braza/talla: 99% (VN ≥ 96,5%). Talla sentado: 68 cm. Talla sentado/talla: 55% (VN ≤ 55,5%).

Buen estado general. Cuello normal. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen normal. Genitales masculinos normales, Tanner I (testes, 2 cm³ bilateral, P1, A1). Presenta cúbito valgo y paladar ojival, y el resto de la exploración es normal.

5. Exploraciones complementarias

Hemograma y perfil férrico normales.

Bioquímica básica normal.

Inmunoglobulinas normales. Anticuerpos para enfermedad celiaca negativos.

Función tiroidea (T₄L y TSH) normal.

IGF-1: 107 ng/mL (normal); IGFBP-3: 3,8 µg/mL (normal).

Edad ósea: 6 años y 6 meses para edad cronológica de 9 años y 8 meses.

Estudio genético de deleciones y duplicaciones del gen *SHOX* y sus elementos reguladores en la región *PAR 1*, mediante MLPA: se detecta una deleción en homocigosis de la sonda L25091 y una deleción en heterocigosis desde la sonda L05099 a la sonda L24249, ambas localizadas en *PAR 1* del gen *SHOX*. No se puede amplificar la región de la sonda L25091 del kit MLPA, probablemente porque dicha región se encuentra ausente (deleción en homocigosis) en el paciente.

Como conclusión, el paciente presenta muy probablemente una deleción de cada alelo: una deleción recurrente en heterocigosis de aproximadamente 47,5 kb de la región *PAR 1* (de la sonda L25091 a la sonda L24294), que incluye un *enhancer* (*CNE7*) del gen *SHOX*; y una deleción en heterocigosis de menor tamaño que incluye también al *enhancer* *CNE7* del gen *SHOX* (sonda L25091).

En el caso de la deleción recurrente de aproximadamente 47,5 kb, como presenta el paciente, se ha descrito que su expresividad es variable, es decir, que hay casos en los que a pesar de estar afectados ambos alelos del gen *SHOX* presentan un fenotipo mucho más leve de lo esperado⁷, como en el caso de nuestro paciente.

Se realiza el estudio genético a los padres y la hermana. La madre presenta una deleción en heterocigosis desde la sonda L25091 a la sonda L24249 de la región *PAR 1* y el padre una deleción en heterocigosis de la sonda L25091 localizada en *PAR 1* del gen *SHOX*. La hermana presenta la misma alteración genética que la descrita en nuestro paciente.

6. Aproximación diagnóstica

Talla baja por deleción en ambos alelos en la región *PAR 1* del gen *SHOX*.

7. Aproximación terapéutica

Dada la alteración detectada, se solicita tratamiento con GH al Comité asesor de tratamiento con hormona

de crecimiento, siendo aceptado. Se mantiene el tratamiento con GH hasta la actualidad, presentando el paciente a los 15 años y medio una talla de 160,1 cm (-0,36 DE). Desarrollo puberal normal, iniciado a los 12 años y medio, actualmente Tanner V.

Gen *SHOX*

El descubrimiento del gen *SHOX* es relativamente reciente, ya que fue descrito en 1997 por dos grupos de investigadores diferentes, Rao et al en Alemania⁸ y Ellison et al en Estados Unidos⁹, en la búsqueda de factores condicionantes de la talla baja observada en el síndrome de Turner.

El gen *SHOX* se encuentra situado en la región pseudautosómica (*PAR 1*), localizado distalmente en los brazos cortos de los cromosomas X e Y. Consta de siete exones y produce dos isoformas *SHOXa* y *SHOXb*. *SHOXa* está ampliamente distribuido en el músculo esquelético, la placenta, el páncreas y el corazón, mientras que *SHOXb* exclusivamente en el riñón fetal y el músculo esquelético, compartiendo ambos una alta expresión en los fibroblastos de médula ósea.

La expresión de *SHOX* está presente desde la 10-12ª semana de gestación en la zona de reserva, proliferativa e hipertrófica del cartilago de crecimiento. En la zona de reserva impide la diferenciación del condrocito y su progresión hacia las zonas proliferativa e hipertrófica. Las localizaciones principales serían el primer y el segundo arcos faríngeos, y el extremo distal de los miembros en desarrollo (muñeca, radio, cúbito, fémur distal y tibia), que condicionaría ulteriormente parte de la clínica observada en estos pacientes. Es promotor del crecimiento lineal de las extremidades, funcionando como represor de la fusión y maduración del cartilago de crecimiento. De esta manera, contrarrestaría el efecto de los estrógenos y explicaría la dominancia femenina y el predominio puberal observados en la clínica de los pacientes con defectos en el gen *SHOX*. Existen interacciones complejas con otros genes reguladores de crecimiento, como *agrecan* o *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*), que explicaría la clínica de desproporción rizomélica observada en algunos pacientes de manera temprana y otros modificadores como *CYP26C1*^{2,3,6}.

Clínica de la haploinsuficiencia o defecto en heterocigosis del gen *SHOX*^{2,3,5,6}

Dos copias funcionantes del gen *SHOX* son necesarias para un crecimiento normal, y existe correlación entre el número de copias del gen *SHOX* funcionantes y la talla.

La pérdida de una de las copias del gen *SHOX* por deleciones o mutaciones de éste o de las regiones que modulan su expresión en heterocigosis presenta fenotipos variables, como la talla baja aislada sin rasgos dismórficos, discondrosteosis de Léri-Weill y

síndrome de Turner. No existe correlación genotipo-fenotipo, y la misma alteración genética puede tener distinta expresión clínica.

Los rasgos clínicos más característicos de la haploinsuficiencia son:

- Acortamiento mesomélico de las extremidades que determina la talla baja.
- Deformidad de Madelung (acortamiento e incurvación del radio con triangularización de su epífisis distal). Cúbito valgo.
- Acortamiento de metacarpianos y/o metatarsianos.
- Otras alteraciones, como paladar ojival, micrognatia o alteraciones de cuello y orejas.

Habitualmente, las manifestaciones esqueléticas son más graves en las mujeres y se acentúan durante la pubertad (probablemente por el efecto acelerador de la maduración de los estrógenos). De hecho, el fenotipo habitual de los niños en general y el de las niñas prepúberes es el de talla baja aislada, mientras que el de las niñas púberes es más el de Léri-Weill. En el aspecto radiológico, además de las alteraciones anteriormente citadas, podemos observar una acentuación de la estructura trabecular ósea, radiolucencia de los extremos distales de los huesos de antebrazos y piernas, así como aumento de la distancia radiocubital.

• Talla baja aislada o idiopática

Es la talla inferior a -2 DE para la edad, sexo y grupo de población, en los que se han descartado alteraciones endocrinas, metabólicas o de otra índole, que puedan determinar una alteración del crecimiento.

Deleciones o mutaciones del gen *SHOX* o cerca de éste, en zonas reguladoras en la región *PAR 1*, son identificadas en pacientes con talla baja aislada.

La prevalencia de dichas alteraciones del gen *SHOX* dentro de la talla baja aislada es de aproximadamente 2-3%, lo que mediante estimaciones indirectas establecería los defectos del gen *SHOX* entre 1 de cada 1.000-2.000 personas en población general, que es superior a lo calculado para el síndrome de Turner (1/2.500-3.000 recién nacidas vivas) o déficit de GH (1/3.500 personas). De ahí la relevancia de tener presente estas alteraciones en la evaluación de un niño con talla baja, como en el caso previamente expuesto.

Algunos pacientes presentan anomalías esqueléticas sutiles, difíciles de detectar en la consulta médica. Para su identificación, Rappold et al¹⁰ (Tabla 1) elaboran una escala de puntuación basada en el estudio de más de 1.500 pacientes con talla

Tabla 1. Puntuación de Rappold.

Signos	Criterio	Puntos
Envergadura/talla	< 96,5%	2
Talla sentado/talla	> 55,5%	2
IMC	> percentil 50	4
Cúbito valgo	Sí	2
Acortamiento de antebrazo	Sí	3
Arqueamiento de antebrazo	Sí	3
Hipertrofia muscular	Sí	3
Dislocación cubital	Si	5
		24 puntos total

baja confrontándolos con los que tienen alteración de *SHOX* y síndrome de Turner, sugiriendo el estudio del gen a partir de 4-7 puntos sobre un total de 24. No obstante, la sensibilidad no es tan alta (61%), con valor predictivo positivo de tan sólo el 19% para > 7 puntos. Además, los autores coinciden en la limitación de la aplicabilidad de estas mediciones en etapas preescolares, donde la desproporción aún no es tan patente.

Por tanto, para sospechar alteraciones del gen *SHOX* es importante considerar la presencia de una historia familiar de talla baja o deformidad de Madelung, así como la presencia de otras anomalías clínicas menores (paladar ojival, micrognatia, escoliosis, acortamiento del 4.º y el 5.º metacarpianos) o radiológicas (radiolucencia, triangularización, piramidalización).

- **Discondrosteosis de Léri-Weill**

Descrita por Léri y Weill en 1929¹¹, supone la displasia mesomélica más frecuente, que afecta aproximadamente a 1/2.000 individuos, con predominio en mujeres, de herencia autosómica dominante, caracterizada por talla baja de origen mesomélico (a expensas de las piernas y los antebrazos) y deformidad de Madelung bilateral.

La afectación de la talla es variable, y se estima más acusada para el sexo femenino, con una talla final aproximada de 145 cm en mujeres y 155 cm en varones. Al comparar con los familiares no afectados o la población estándar, los afectados de haploinsuficiencia del gen *SHOX* presentan una pérdida de talla de aproximadamente 14,4 cm (+2,4 DE) en mujeres y 5,3 cm (+0,8 DE) en varones.

No obstante, la expresión fenotípica es variable, incluso dentro de la misma familia o mutación, y hasta en el 50% de los pacientes la talla final se encuentra dentro de los límites de la normalidad.

Clínica de la deficiencia en homocigosis o heterocigosis compuesta del gen *SHOX*

- **Displasia mesomélica de Langer**

Descrita en 1967 por Langer¹², es la forma más grave de insuficiencia del gen, ya que da un fenotipo de hipocrecimiento mesomélico muy grave (-6 DE), con hipoplasia o aplasia de cúbito y peroné, que suele ser más intenso en las piernas que en los antebrazos. La deformidad de Madelung es bilateral e intensa, y existe una afectación rizomélica añadida. La facies suele ser normal, salvo que asocie hipoplasia mandibular (hallazgo no constante). La inteligencia y la esperanza de vida son normales. Los padres, en general, tienen talla baja, y rasgos clínicos y radiológicos de discondrosteosis de Léri-Weill.

Opciones terapéuticas^{2,3,5,6}

Se pueden considerar dos opciones terapéuticas:

- **Hormona de crecimiento**

Desde 2008, tras los resultados del estudio realizado por Blum et al¹³, las alteraciones del gen *SHOX* se incluyeron como nueva indicación de tratamiento con hormona de crecimiento financiado por nuestro sistema nacional de salud. A pesar de que los estudios publicados hasta la fecha no son numerosos, la mayoría muestra una mejoría en la velocidad de crecimiento y la talla, similar a las pacientes con síndrome de Turner, y sin presentar efectos secundarios destacables. No se evidencia afectación de la pubertad en los pacientes tratados, ni empeoramiento de la desproporción ni deformidad de Madelung, aunque faltan estudios a largo plazo.

En cuanto a las diferencias entre los defectos en el gen *SHOX* frente a las zonas reguladoras, parece que los afectados en las zonas reguladoras presentaron una mejor respuesta al tratamiento con GH.

En cuanto a los efectos secundarios del tratamiento, el estudio más completo es el de Blum et al¹³, y son fundamentalmente artralgias, escoliosis, hipotiroidismo, además de aumento de las partes acras. No obstante, el tamaño muestral obliga a ser cauto en relación con el riesgo de neoplasias y efectos secundarios más infrecuentes.

- **Análogos de GnRH**

Teniendo en consideración la mayor afectación de las niñas, especialmente en el caso de maduración temprana, se especula que una inhibición del efecto estrogénico por medio de los análogos de la GnRH podría alargar el periodo de crecimiento y, en consecuencia, atenuar las alteraciones esqueléticas.

Dada la frecuencia de las alteraciones del gen *SHOX*, con una indicación terapéutica potencial como es la hormona de crecimiento, es imprescindible en el estudio de talla baja sospechar y reconocer este tipo de trastornos por parte del endocrinólogo pediatra. De este modo, en nuestro paciente con talla baja y leves alteraciones en el fenotipo, se confirma genéticamente dicho diagnóstico, pudiéndose beneficiar del tratamiento con hormona de crecimiento.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Labarta Aizpún JI, De Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Lou Francés G. Hipocrecimiento: de la clínica a la genética. Pulso Ed. XXIII Curso SEEP Madrid 2017; 15-29.
2. Barreda Bonis AC, González Casado I, Heath KE. Anomalías del gen *Shox* y región *PAR1*. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica. 2021; 53-58.
3. Barreda Bonis AC, González Casado I. Tratamiento con GH en alteraciones del gen *SHOX*. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2016; 7 (Supl): 9-23.
4. Erick J Richmond, MD, Alan D Rogol, MD. Causes of short stature. UpToDate (acceso 19 Diciembre 2023).
5. Núñez Rodríguez FJ, García Barcina M, Fernández Ramos C. Talla baja relacionada con alteraciones en la expresión del gen *SHOX*. Bol S Vasco-Nav Pediatr 2010; 42: 38-42.
6. Binder G. Short stature due to *SHOX* deficiency: genotype, phenotype, and therapy. Horm Res Paediatr. 2011 Feb;75(2):81-9.
7. Benito-Sanz S, Royo JL, Barroso E, Paumard-Hernández B, Barreda-Bonis AC, Liu P, Gracia R, Lupski JR, Campos-Barros Á, Gómez-Skarmeta JL, Heath KE. Identification of the first recurrent *PAR1* deletion in Léri-Weill dyschondrosteosis and idiopathic short stature reveals the presence of a novel *SHOX* enhancer. J Med Genet. 2012 Jul;49(7):442-50.
8. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nat Genet 1997; 16(1): 54-63.
9. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gehron Robey P, Laig-Webster M, Chiong W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. Hum Mol Genet 1997; 6(8): 1341-7.
10. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of *SHOX* haploinsufficiency. J Med Genet 2007; 44(5): 306-13.
11. Léri, A-Weill J. Une affection congénitale et symétrique du développement osseux: la dyschondrosteose. Bull Mem Soc Med Hosp 1929; 35: 1491-4.
12. Langer LO. Mesomelic dwarfism of the hypoplastic ulna, fibula, mandible type. Radiology 1967; 89(4): 654-60.
13. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al; *SHOX* Study Group. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(1): 219-28.

Acrogigantismo ligado al X o síndrome X-LAG asociado a adenoma hipofisario productor de GH

X-linked acrogigantism or X-LAG syndrome associated with GH-producing pituitary adenoma

Idoia Martínez de Lapiscina Martín^{1*}, Luis Castaño González^{2*}, Nancy Elizabeth Portillo Nájera³, Amaia Vela Desojo⁴, Begoña Quintana San José⁵, Itxaso Rica Echevarría⁴

¹ Departamento de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Investigación en genética y control de diabetes y enfermedades endocrinas, IIS Biobizkaia. Universidad del País Vasco (UPV-EHU). CIBERER. CIBERDEM. Endo-ERN. Barakaldo, Bizkaia (España)

² Investigación en genética y control de diabetes y enfermedades endocrinas, IIS Biobizkaia. CIBERER. CIBERDEM. Endo-ERN. Barakaldo, Bizkaia (España)

³ Departamento de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia (España)

⁴ Departamento de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces. Investigación en genética y control de diabetes y enfermedades endocrinas, IIS Biobizkaia. CIBERER. CIBERDEM. Endo-ERN. Barakaldo, Bizkaia (España)

⁵ Departamento de Endocrinología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia (España)

*Estos autores contribuyeron igualmente.

Introducción

Se presenta un caso clínico de hipercrecimiento iniciado en una niña de 3 años y 7 meses (1983) y su seguimiento hasta los 39 años (2018). Fue diagnosticada en la sección de endocrinología pediátrica de gigantismo por adenoma hipofisario productor de GH y de prolactina. Se muestra la historia clínica, su exploración general y los exámenes complementarios practicados. Exponemos los diferentes tratamientos planteados a lo largo del tiempo y las complicaciones surgidas en la evolución, así como la dificultad en su control clínico.

Es necesario remitirnos a los años ochenta para entender las limitaciones terapéuticas en aquel momento. Una vez curado el adenoma hipofisario, a partir de los 16 años de edad pasó a ser controlada por el servicio de endocrinología. Gracias al avance en el conocimiento genético, en 2017 se descubrió la alteración genética responsable del adenoma hipofisario productor de GH¹⁻³ y se concluyó, por lo tanto, que se trataba de un acrogigantismo ligado al X o síndrome X-LAG.

Hoy en día sabemos que los acrogigantismos ligados al X, o síndrome X-LAG, son los adenomas hipofisarios de comienzo más precoz (entre el primer y el tercer año de vida) y los que presentan peor evolución. Se caracterizan por una mala respuesta tanto a los tratamientos farmacológicos como radioterápicos^{1,4-8}, así como por la necesidad de reintervenciones quirúrgicas, situaciones acontecidas en nuestra paciente entre los años ochenta y noventa.

1. Motivo de consulta

Niña de 3 años y 7 meses que consulta por crecimiento estatural intenso de un año de evolución. Refiere moderada fatigabilidad. Sudoración intensa, sin olor penetrante. Carácter irritable. No refiere cefaleas ni alteraciones visuales.

2. Antecedentes familiares

Sin interés.

Talla diana: 155 cm.

3. Antecedentes personales

Embarazo y parto normales. Antropometría neonatal normal o adecuada para la edad gestacional. Período

Correspondencia:

Itxaso Rica Echevarría

E-mail: ITXASO.RICAECHEVARRIA@osakidetza.eus

neonatal normal. Resto de antecedentes personales sin interés.

4. Exploración física

En la exploración física destaca una talla de 125 cm ($p > 97$, 6,5 DE), en p50 para los 7 años y 8 meses (Figura 1). Piel sin alteraciones. Telarquia de grado II sin telorraquia. *Genu valgum*, manos y pies grandes y carnosas. Sin macroglosia. Sin organomegalias. Tensión arterial normal. Resto sin interés.

5. Exploraciones complementarias iniciales

- **Edad ósea** de acuerdo con la cronológica.
- **Radiografía lateral de cráneo:** silla turca agrandada y abalonada, con contorno óseo y apófisis clínoideas normales, sin calcificaciones ni doble suelo.
- **TAC craneal:** silla turca agrandada sin expansión supraselar.
- **Potenciales evocados visuales** normales.
- Hemograma y bioquímica general normales.

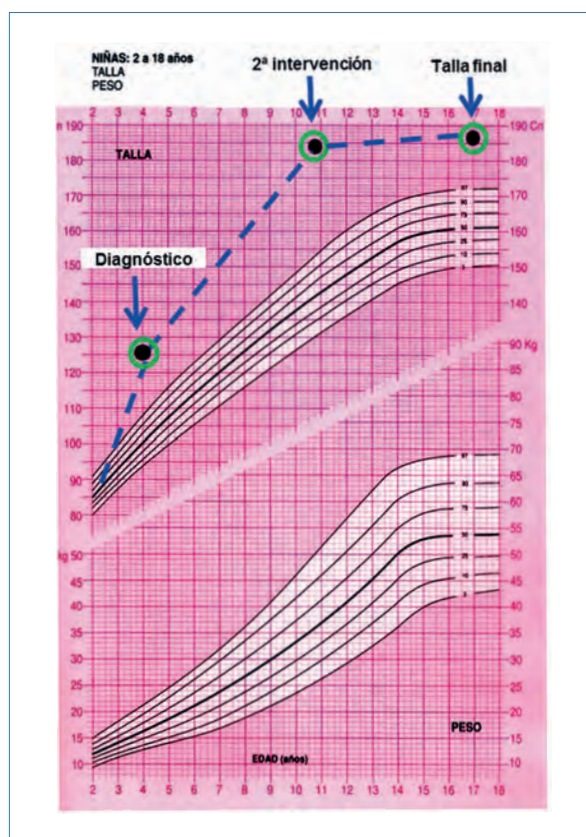


Figura 1. Gráfica de crecimiento de la paciente en el momento del diagnóstico (3,7 años), a los 10,5 años y talla final.

Tabla 1. Respuesta de la GH tras sobrecarga oral de glucosa.

Tiempo (minutos)	Glucemia (mg)	HGH (ng/mL)
0	69	196
45	128	176
60	137	269
90	123	236
120	125	236
180	104	198

Datos hormonales:

- GH basal = 43 ng/mL.
- Prolactina basal = 111 ng/mL.
- Respuesta de la GH tras sobrecarga oral de glucosa: respuesta de glucemia normal, con elevación paradójica de la HGH (Tabla 1).
- Reserva hipofisaria prepuberal normal (LH, FSH y TSH, tras LHRH y TRH).
- Respuesta de la ACTH y el cortisol normal tras la hipoglucemia insulínica.
- Prueba de tratamiento con bromocriptina:
 - Bromocriptina (1,25 mg cada 12 horas): respuesta de GH = 32 ng/mL y PRL = 125 ng/mL.
 - Bromocriptina (1,25 mg cada 12 horas durante dos semanas): GH = 37 ng/mL y PRL = 43 ng/mL.

6. Aproximación diagnóstica

Gigantismo por adenoma hipofisario productor de GH y prolactina.

7. Terapias indicadas y evolución clínica

Se plantea la estrategia terapéutica y la evolución de forma cronológica desde 1983 hasta 2018.

1. Edad 3 años y 8 meses: con el diagnóstico de adenoma hipofisario productor de GH y PRL, se plantea tratamiento quirúrgico.

Se realiza **intervención por vía transesfenoidal por el método de Hardy**. Se observa un adenoma que se intenta extirpar. La anatomía patológica no es concluyente.

En la evolución poscirugía no se observa mejoría en los parámetros hormonales. A las 24 horas de la intervención, la GH sigue elevada (GH = 38 ng/mL), y se mantiene elevada a los 5 días (GH = 55,5 ng/mL).

2. Edad: 3 años y 10 meses. Ante la ausencia de respuesta clínica tras la cirugía, se plantea **radio-terapia (cobaltoterapia)** en dosis de 5.000 rads en cinco semanas).
3. Edad: 4 años. Inicia galactorrea y se comienza tratamiento con bromocriptina (0,6 mg cada 12 horas). No se observa respuesta clínica ni analítica (GH = 69 ng/mL y PRL = 122 ng/mL) y se suprime el tratamiento. La edad ósea se mantiene acorde con la edad cronológica.
4. Edad: 4 años y 6 meses. Se plantea tratar con un **preparado nuevo de acción dopaminérgica (CU32-085 mesulergina)**. Se administra una dosis de 0,25 mg de mesulergina vía oral, y se observa la respuesta de la GH y de la PRL en seguimiento de cinco horas tras la administración:

Tiempo	Basal	Una hora	Dos horas	Tres horas	Cuatro horas	Cinco horas
GH	150	121	67	45	24	20
PRL	254	254	125	64	58	50

Con esta aparente respuesta se mantiene la terapia durante cinco días y se observa de nuevo una leve disminución de los perfiles hormonales:

Tiempo	Basal	Una hora	Dos horas	Tres horas
GH	41	20	20	21
PRL	30	20	13	14

Posteriormente, se administra mesulergina (0,25 mg/8 horas). La respuesta de la GH es moderada (GH = 28 ng/ml), con buena respuesta de la PRL (PRL = 4,5 ng/ml) y una mejoría del ritmo de crecimiento (7 cm/año).

5. Ante la discontinuidad de suministro de mesulergina, a los 5 años se reinicia tratamiento con bromocriptina. Con dosis de 25 mg/día no se consigue la remisión de la galactorrea ni la normalización de la PRL, y persisten niveles de GH elevados (GH = 37 ng/mL). La edad ósea sigue manteniéndose acorde con la edad cronológica.
6. Edad: 6 años. Se plantea iniciar tratamiento con un nuevo fármaco (análogo de la **somatostatina, SMS201-995**) importado directamente desde Suiza (750 µg/8 horas, intramuscular). La respuesta inicial de la GH es buena, pero el efecto es transitorio.
7. Edad: 6,9 años. La niña presenta un hipotiroidismo secundario posiblemente a la radioterapia y se inicia tratamiento con hormona tiroidea.
8. Edad: 8 años. Se reinicia **bromocriptina**. El control de campimetría se mantiene normal.

9. Edad: 10 años y 6 meses. Ante la ausencia de control clínico de la enfermedad, la niña mide 180 cm y su edad ósea es de 13 años. Presenta signos de gigantismo con prognatismo y alargamiento de las extremidades. Una nueva TAC no muestra cambios respecto a los previos y su campimetría es normal.

Dada la mala evolución, se plantea reintervención quirúrgica para realizar una **hipofisectomía total**, que evoluciona a un panhipopituitarismo secundario posquirúrgico.

Tras la intervención se continúa el tratamiento con tiroxina y se inicia tratamiento con etinil-estradiol e hidroaltesona. Su talla final es de 183 cm (Figura 1). Hasta la actualidad, sigue curada de su adenoma productor de GH en tratamiento sustitutivo por el panhipopituitarismo.

10. Edad: 12 años. Sufre infarto cerebral con hemiplejía izquierda, con TAC craneal y estudio de neurofisiología que muestran signos de isquemia, con recuperación total espontánea. El control de neurofisiología posterior es normal.
11. Edad: 38 años. La paciente sigue con control periódico en endocrinología con terapia hormonal sustitutiva de levotiroxina, hidrocortisona y estradiol-progestágeno.

Se descubren nuevos genes asociados a los adenomas hipofisarios^{1,3,4}.

Se plantea estudio genético en línea germinal del ADN de la paciente⁹.

Se descartan alteraciones en los genes *AIP* y *MEN1*, y otros genes asociados a los adenomas hipofisarios⁹, pero se detecta una microduplicación en la región Xq26.3, que incluye diferentes genes, entre ellos, *GPR101* (Figura 2), que se asocia a **síndrome X-LAG o acrogigantismo ligado al X**. La alteración no se detecta en los padres, por lo que se trata de una mutación de *nov*o.

8. Diagnóstico final

Gigantismo por adenoma hipofisario productor de GH, asociado a un acrogigantismo ligado al X o síndrome X-LAG.

9. Comentarios finales

Hoy en día sabemos que los acrogigantismos ligados al X, o síndrome X-LAG, son los adenomas hipofisarios de comienzo más precoz (entre el primer y el tercer año de vida), que presentan peor evolución,

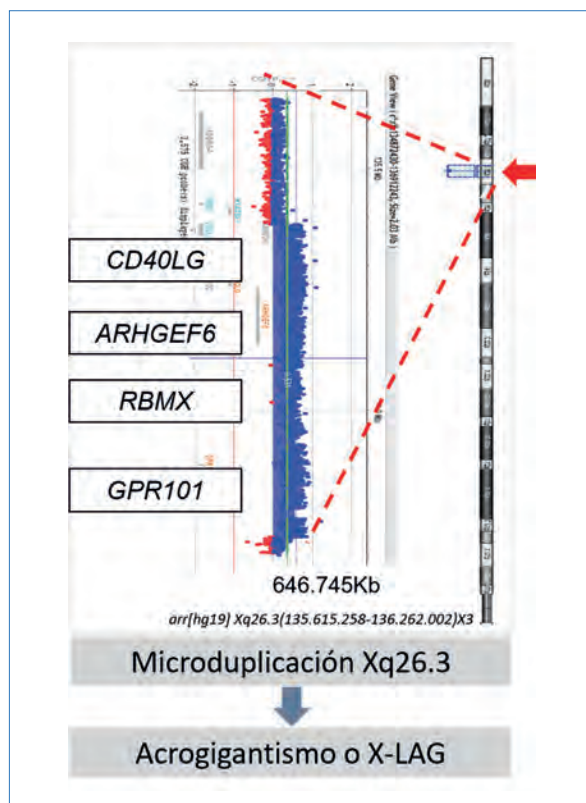


Figura 2. Estudio genético de la región Xq26.3, en el que se observa una duplicación de >600.000 kb.

y que se caracterizan por una mala respuesta a los tratamientos farmacológicos, ausencia de respuesta a la radioterapia y necesidad de reintervenciones quirúrgicas¹⁻⁸, situación acontecida en nuestra paciente entre los años ochenta y noventa, y complicada por las limitaciones terapéuticas del momento.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Financiación del trabajo

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por ayudas del Departamento de Educación del Gobierno Vasco (IT1739-22), Departamento de Salud del Gobierno Vasco (GV2018111082 y GV2021111056), Fundación vasca de innovación e investigación sanitaria (Bioef) (BIO20/CI/006), Premio de Investigación Merck Serono de la Fundación Salud 2000 (15-EP-

004), Beca José Igea 2018 patrocinada por Pfizer de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) y una beca personal a Idoia Martínez de la Piscina de la Fundación Jesús de Gangoiti.

Bibliografía

1. Beckers A, Rostomyan L, Potorac I, Beckers P, Daly AF. X-LAG: How did they grow so tall? Ann Endocrinol (Paris) 2017; 78: 131-6.
2. Bogusławska A, Korbonits M. Genetics of acromegaly and gigantism. J Clin Med 2021; 10: 1377.
3. Daly AF, Yuan B, Fina F, Caberg JH, Trivellin G, Rostomyan L, et al. A. Somatic mosaicism underlies X-linked acrogigantism syndrome in sporadic male subjects. Endocr Relat Cancer 2016; 23: 221-33.
4. Iacovazzo D, Caswell R, Bunce B, Jose S, Yuan B, Hernández-Ramírez LC, et al. Germline or somatic GPR101 duplication leads to X-linked acrogigantism: a clinico-pathological and genetic study. Acta Neuropathol Commun 2016; 4: 56.
5. Martínez de LaPiscina I, Portillo Najera N, Rica I, Gaztambide S, Webb SM, Santos A, et al. Clinical and genetic characteristics in patients under 30 years with sporadic pituitary adenomas. Eur J Endocrinol 2021; 185: 485-96.
6. Rodd C, Millette M, Iacovazzo D, Stiles CE, Barry S, Evanson J, et al. Somatic GPR101 duplication causing x-linked acrogigantism (XLAG)-diagnosis and management. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 1927-30.
7. Tatsi C, Stratakis CA. The genetics of pituitary adenomas. J Clin Med 2019; 9: 30.
8. Trivellin G, Faucz FR, Daly AF, Beckers A, Stratakis CA. Hereditary endocrine tumors: current state-of-the-art and research opportunities: GPR101, an orphan GPCR with roles in growth and pituitary tumorigenesis. Endocr Relat Cancer 2020; 27: T87-97.
9. Trivellin G, Hernández-Ramírez LC, Swan J, Stratakis CA. An orphan G-protein-coupled receptor causes human gigantism and/or acromegaly: Molecular biology and clinical correlations. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32: 125-40.

Talla alta multifactorial

Multifactorial tall stature

Paula Molina-Giraldo

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona (España)

1. Motivo de consulta

Paciente de 4 años y 9 meses derivado desde el servicio de neurología pediátrica por talla alta. Talla y peso al nacer dentro de rango de normalidad, ganancia ponderal adecuada los primeros tres años de vida (talla +0,6 DE acorde con rango parental). A partir de los 3 años y 6 meses presenta aceleración de la velocidad de crecimiento.

En anamnesis dirigida, los padres refieren erecciones ocasionales. Niega cefalea, vómitos o disminución de la agudeza visual. Sin otra sintomatología asociada.

2. Antecedentes familiares

Padres y paciente procedentes de Inglaterra. Viven en España desde hace 3 años.

Padre: trastorno afectivo bipolar. Talla, 183,5 cm.

Madre: talla, 159 cm.

Talla media parental, 177,7 cm

Hermana menor de 2 años sana.

Sin familiares conocidos afectos de neurofibromatosis.

3. Antecedentes personales

Perinatales: edad gestacional, 38 semanas. Peso al nacer, 3.960 g (p32, -0,47 DE); longitud al nacer, 48 cm (p19, -0,88 DE).

Sospecha de neurofibromatosis de tipo I, presencia de manchas café con leche (más de seis manchas > 0,5 cm).

Retraso en el desarrollo psicomotor con alteraciones en la atención, la memoria y trastorno grave del lenguaje.

Seguimiento por el servicio de neurología.

4. Exploración física

A los 4 años y 9 meses:

- Buen estado general. Consciente, orientado en persona y espacio, lenguaje verbal escaso.
- Fenotipo peculiar: macrocefalia, frente prominente, hipertelorismo y puente nasal aplanado.
- Nueve manchas café con leche > 0,5 cm, distribuidas en piel de tórax, abdomen y extremidades.
- Talla: 121 cm (p>99, +2,5 DE).
- Peso: 27,1 kg (p>99, +2,4 DE).
- IMC: 18,51 (p90, +1,34 DE).
- Envergadura: 115 cm (disminuida).
- Segmento inferior (SI): 55 cm.
- Segmento superior (SS): 66 cm.
- Cociente SS/SI: 1,2 (normal).
- Presión arterial: 94/51 mmHg.
- No se palpa bocio.
- Ruidos cardíacos rítmicos sin soplos. Ruidos respiratorios con buena entrada de aire bilateral sin agregados. Abdomen blando, depresible, no doloroso, no se palpan masas o megalias.
- Estadio puberal de Tanner G2 P1A1, teste derecho 6 cm³ y teste izquierdo 8 cm³.
- Velocidad de crecimiento: 12,4 cm (p99, +5,38 DE).
- Talla actual: p>99, +2,5 DE, ubicándose +2,4 DE por encima de su talla diana.

La [figura 1](#) muestra la curva de crecimiento en el momento de la consulta.

Correspondencia:

Paula Molina-Giraldo

E-mail: paula.molinag@sjd.es

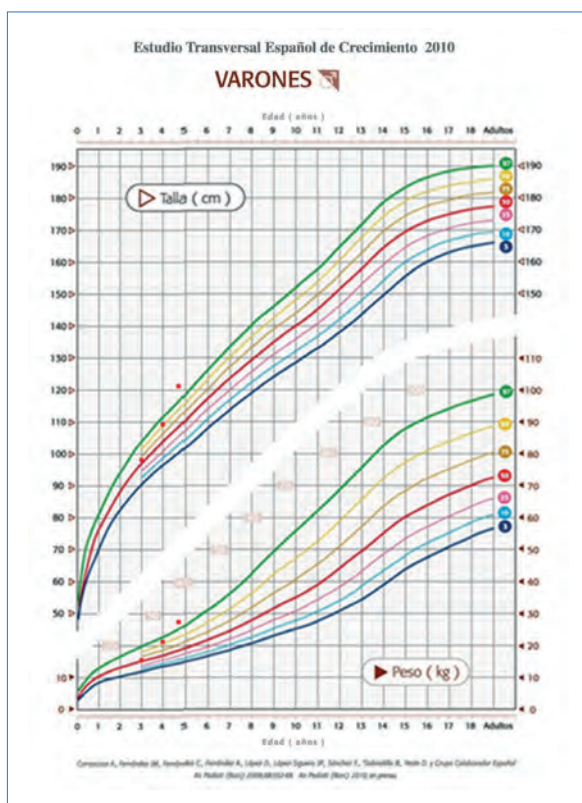


Figura 1. Curva de crecimiento en el momento de la consulta.

5. Exploraciones complementarias

Análítica sanguínea a los 4 años y 9 meses:

- Lutropina (LH), 3 UI/L; hormona foliculoestimulante (FSH), 0,9 UI/L; testosterona, 216 ng/dL; androstenediona, 1,9 nmol/L; sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S), 0,75 μ mol/L; y 17-OH-progesterona, 1,2 ng/mL.
- IGF-I, 400 ng/mL; IGFBP-3, 4,23 mg/L; y hormona del crecimiento (GH), 17,5 mUI/L.
- Fracción β de gonadotropina coriónica humana (β -HCG) < 1,2 UI/L.
- Glucemia basal, 74 mg/dL; e insulina, 5,7 mUI/L.
- Cortisol basal, 18 μ g/dL.
- Tirotropina (TSH), 1,59 mUI/L; y tiroxina libre (T_4), 12,6 pmol/L.
- Edad ósea a los 4 años y 9 meses de 6 años y 6 meses.
- Cariotipo en sangre periférica 47,XXY.
- Resonancia magnética cerebral, secuencias en T_1 , T_2 y FLAIR a los 4 años y 11 meses:

- Engrosamiento y alteración de la señal en hipotálamo, quiasma y trayecto cisternal de los nervios ópticos compatible con glioma de 14 \times 24 mm (diámetro anteroposterior y craneocaudal).
- Estructuras de línea media centradas.
- Sistema ventricular de configuración y tamaño normal.
- En el estudio realizado no se aprecian alteraciones hipofisarias.
- Múltiples áreas de alteración de la señal con afectación de los núcleos dentados, pálido izquierdo, tálamos e hipocampo.
- Discreto engrosamiento del cuerpo calloso. Órbitas y resto de las partes blandas extracraneales sin anomalías.
- Adecuada diferenciación de la sustancia blanca y gris.

- Ecografía testicular: testes en bolsas escrotales, ecogenicidad dentro de la normalidad, no se observan masas.
- Serie ósea: no se objetivan signos de displasia fibrosa.
- Oftalmología: campimetría normal, test de Ishihara normal, agudeza visual conservada. Fondo de ojo normal. No se observan nódulos de Lisch.

6. Aproximación diagnóstica

Pubertad precoz de origen central.

Talla alta. Aceleración patológica de la velocidad de crecimiento.

Cariotipo correspondiente a síndrome de Klinefelter.

Neurofibromatosis de tipo I por criterios clínicos.

Glioma de vías ópticas.

Retraso del desarrollo psicomotor.

La presencia de un volumen testicular ≥ 4 cm³, asociado a la aceleración de la velocidad de crecimiento, adelanto de la maduración ósea, analítica sanguínea con testosterona en rango puberal con elevación de LH y presencia del glioma de vías ópticas, nos permite realizar un diagnóstico de pubertad precoz de probable origen central.

Otros factores que no apoyan la etiología periférica de la pubertad precoz son la normalidad de la ecografía testicular y valores de DHEA-S que no sugieren tumor ni hiperplasia suprarrenal de presentación tardía. No presenta sintomatología que pueda sugerir displasia fibrosa en contexto de un síndrome de McCune-Albright, como cojera, dolor o antecedente de fracturas patológicas. Los datos analíticos (LH elevada) no sugieren testotoxicosis. A pesar de cierta asimetría testicular, encontramos negatividad del marcador tumoral de tumores germinales testiculares.

Se descarta hipotiroidismo primario, causa excepcional de pubertad precoz.

Con la presencia del glioma de vías ópticas, se realiza el diagnóstico clínico por criterios de neurofibromatosis de tipo I (dos criterios: ≥ 6 manchas café con leche $> 0,5$ cm y glioma de vías ópticas).

La macrocefalia y el fenotipo facial corresponden a rasgos característicos de esta entidad. El retraso psicomotor presentado por el paciente también puede asociarse a la entidad.

La talla alta del paciente se considera multifactorial, en contexto de síndrome de Klinefelter y secundaria a la aceleración de la velocidad de crecimiento asociada a la pubertad precoz.

El hallazgo en el cariotipo es diagnóstico de síndrome de Klinefelter. Sin embargo, la presencia de pubertad precoz no se encuentra en asociación con esta condición y los rasgos fenotípicos faciales de nuestro paciente no se corresponden con los rasgos típicos. La alteración en el desarrollo psicomotor con dificultad en el lenguaje es posible asociarla con el síndrome.

Se realiza seguimiento multidisciplinar por neurología, oncología, endocrinología y oftalmología.

7. Aproximación terapéutica

Dada la ausencia de afectación visual por el glioma, y dado que se encuentra únicamente afectación endocrinológica, de acuerdo con oncología, se decide manejo conservador con seguimiento clinicorradiológico de la lesión tumoral sin tratamiento quimioterápico.

Se inicia tratamiento con análogos de la GnRH: triptorelina 3,75 mg intramuscular cada 28 días a los 4 años y 11 meses.

8. Seguimiento de la evolución

A los 5 años y 2 meses, en control clínico, se objetiva leve disminución del volumen testicular respecto a la valoración previa; teste izquierdo de 4 cm³ y teste

derecho de 5 cm³. Se realiza analítica sanguínea, que muestra disminución de niveles de testosterona a niveles prepuberles < 20 ng/dL e IGF-I 439 ng/mL.

A los 5 años y 6 meses, en la exploración física presenta:

- Talla: 129,3 cm ($p > 99$, $+3,43$ DE).
- Peso: 33,5 ($p > 99$, $+3,53$ DE).
- IMC: 20,04 ($p 96$, $+1,86$ DE).
- Presión arterial: 98/63 mmHg.
- Estadio puberal de Tanner, G1 P1A1; teste derecho, 5 cm³; y teste izquierdo, 4 cm³.
- La velocidad de crecimiento es de 11 cm/año ($p > 99$, $+4,49$ DE) (Figura 2).
- Se objetiva testosterona < 20 ng/dL e IGF-I 520 ng/mL.

Dada la persistencia de aceleración de la velocidad de crecimiento a pesar de la frenación de la pubertad, la presencia del glioma de vías ópticas, los valores ascendentes de IGF-I y los valores elevados de GH en la analítica basal, es necesario descartar una hiperse-

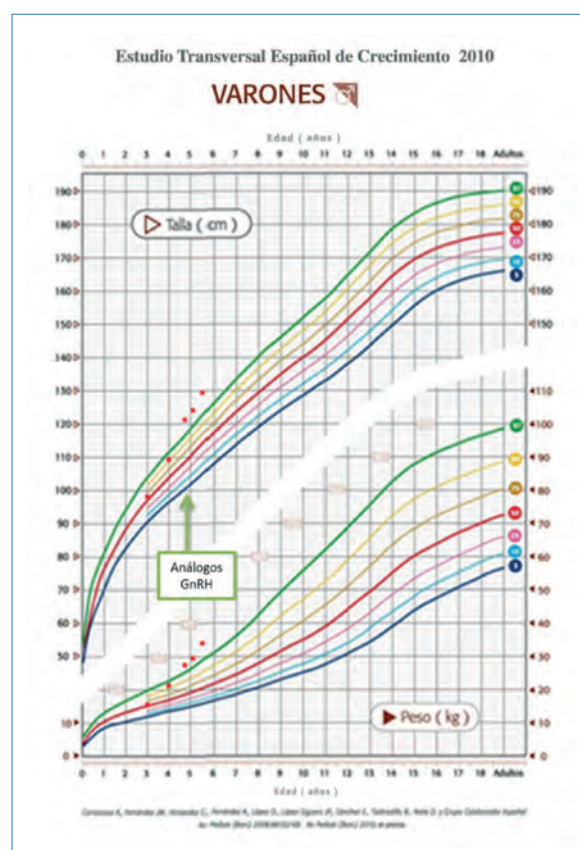


Figura 2. Velocidad de crecimiento a los 5 años y 6 meses.

Tabla 1. Prueba de supresión con glucosa de la secreción de la GH.

Minutos	Basal	30	60	90	120
Glucosa (mg/dL)	72	124,2	102,6	73,8	117
GH (ng/mL)	4,4	2,5	5,3	4,5	3,8

creción de GH, asociación infrecuente, pero descrita en un paciente con neurofibromatosis de tipo I y glioma de vías ópticas. Además, se solicita nueva imagen cerebral para valorar la progresión tumoral.

Resonancia magnética cerebral, secuencias en T₁, T₂ y FLAIR a los 5 años y 6 meses sin cambios respecto al estudio previo.

Estudio X frágil negativo. Se confirma la presencia de dos cromosomas X en el cariotipo del paciente.

En el test de glucosa se objetiva la ausencia de supresión de la secreción de GH (todos los valores de GH son superiores a 1 ng/mL) (Tabla 1), llegando al diagnóstico de hipersecreción de GH.

De acuerdo con oncología, se inicia tratamiento con análogo de la somatostatina: octreotida subcutánea 50 µg/mL (0,05 mg subcutáneos cada 24 horas).

A los 5 años y 10 meses, tras tres meses del inicio con octreotida, la velocidad de crecimiento ha descendido. Salvo síntomas gastrointestinales leves, no se objetivan efectos secundarios de la octreotida, por lo que se pasa a análogo de la somatostatina de larga duración: octreotida-LAR 10 mg intramuscular cada 28 días.

Talla: 131 cm (p>99, +3,16 DE).

Peso: 34,7 kg (p>99, +3,53 DE).

IMC: 20,2 (p97, +1,95 DE).

Velocidad de crecimiento: 6,8 cm/año (p72, +0,6 DE).

Edad ósea: 8 años y 2 meses.

Estadio puberal de Tanner G1 P1A1 con testes de 4 cm³.

A los 10 años y 2 meses, tras cuatro años y seis meses de tratamiento y controles sucesivos de IGF-I, IGFBP-3 y GH estables, velocidad de crecimiento mantenida dentro de la normalidad y estabilidad de glioma de vías ópticas en los controles de resonancia

magnética craneal anuales, se decide retirada del tratamiento con octreotida, logrando mantener en controles sucesivos valores dentro del rango de normalidad para la edad y el estadio puberal (Tabla 2).

Mantiene frenación adecuada. Se retira tratamiento con triptorelina a los 11 años y 7 meses, con una edad ósea de 12 años y 9 meses. Tras la retirada del tratamiento presenta reinicio espontáneo de la pubertad con evolución del volumen testicular inicial adecuado, con niveles de testosterona adecuados para el estadio puberal, así como niveles de LH y FSH dentro de rango de la normalidad, sin evidencia analítica inicial de hipogonadismo. Sin embargo, en la última valoración a los 13 años y 7 meses, tras dos años del inicio puberal, se objetiva evolución del volumen testicular sólo a 6 cm³/6 cm³, que relacionamos con estancamiento característico de pacientes con síndrome de Klinefelter. Mantiene niveles de testosterona normales para el estadio puberal y gonadotropinas no elevadas.

En controles sucesivos será necesario un seguimiento clínico analítico por la posibilidad de que se establezca un hipogonadismo hipergonadótropo.

La figura 3 muestra la evolución del crecimiento y el peso de todo el seguimiento.

Durante el seguimiento se realiza diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, y recibe tratamiento con atomoxetina 40 mg/día y posteriormente metilfenidato 30 mg/día.

En visitas sucesivas se evidencia aumento ponderal. Se dan recomendaciones dietarias y de ejercicio físico, así como seguimiento del trastorno del comportamiento asociado. Presenta muy buena evolución del peso y logra normopeso.

Se realiza densitometría ósea de cuerpo total y columna lumbar a los 12 años, Z score 0,2 ajustado a talla dentro de la normalidad.

Tabla 2. Evolución de los valores de IGF 1, IGF BP3 y GH.

Edad	IGF 1 (ng/mL)	IGF BP3 (mg/L)	GH ng/mL
10 años y 3 meses	367	5,10	2,2
10 años y 5 meses	471	6,19	3,96
10 años y 8 meses	424	4,38	2,8
11 años y 1 mes	492	5,11	1,37
11 años y 6 meses	308	5,76	1,98

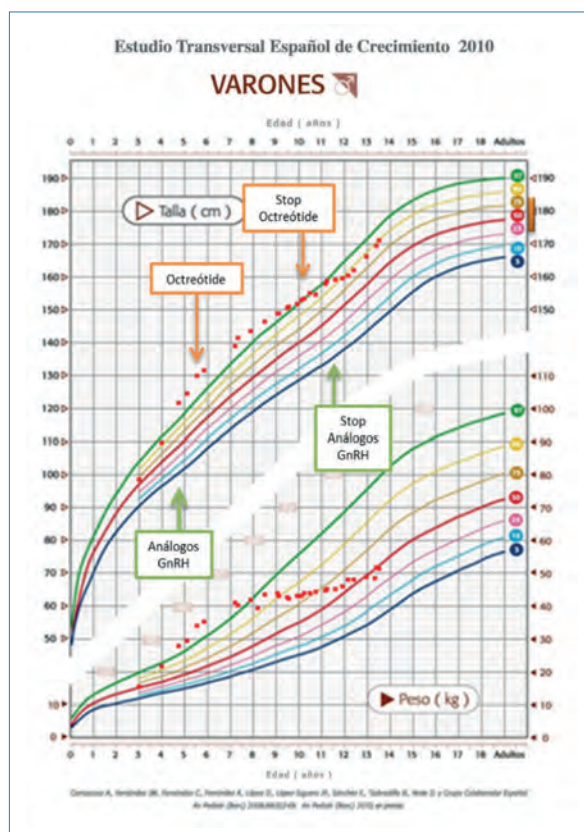


Figura 3. Evolución del crecimiento y el peso de todo el seguimiento.

La evolución del desarrollo psicomotor es favorable y logra una escolarización adaptada.

Comentarios

Resaltamos la importancia del seguimiento clínico-analítico, el análisis de la talla y la velocidad de crecimiento de acuerdo con el estadio puberal para la valoración adecuada de los pacientes con antecedente de neurofibromatosis de tipo I y glioma de vías ópticas, entidad que se puede presentar relacionada con una pubertad precoz y, además, como es el caso de nuestro paciente, con una hipersecreción de GH.

Adicionalmente, en el caso de nuestro paciente, el diagnóstico de síndrome de Klinefelter agrega una dificultad adicional en el análisis de los datos de crecimiento, teniendo en cuenta que este grupo de pacientes puede evolucionar con una talla mayor durante algunas etapas del seguimiento. Es de especial importancia el momento de retirada del tratamiento frenador con triptorelina, teniendo en cuenta la posibilidad de la existencia de un hipogonadismo hipergonadótropo y la necesidad eventual de tratamiento con testosterona en este paciente.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Zevin EL, Eugster EA. Central precocious puberty: a review of diagnosis, treatment, and outcomes. *Lancet Child Adolesc Health* 2023; 7: 886-96.
2. Eugster EA. Treatment of central precocious puberty. *J Endocr Soc* 2019; 3: 965-72.
3. Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, Mastronuzzi A, Del Bufalo F, Capolino R, et al. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 2353-8.
4. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 265-74.
5. Soriano-Guillén L, Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33: 101262.
6. Ly KI, Blakeley JO. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am* 2019; 103: 1035-54.
7. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* 2021; 9: 145-67.

GH biológicamente inactiva en paciente con síndrome de Noonan

Biologically inactive GH in a patient with Noonan syndrome

Marina Mora Sitja, María Sanz Fernández, Amparo Rodríguez Sánchez

Sección de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría y Áreas Específicas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España)

1. Motivo de consulta

Niño de 3 años y 2 meses que acude a la consulta para valoración auxológica. Presenta talla baja objetivada desde siempre con disminución de la velocidad de crecimiento en los últimos meses. Buen apetito con dieta variada. Hábito intestinal normal. Sin alteraciones digestivas. Sin poliuria ni polidipsia.

2. Antecedentes familiares

Madre sana, menarquia a los 14 años. Talla: 170 cm. G-A-V: 2-0-2.

Padre sano. Talla: 180 cm. Pubertad: 14-15 años. Talla genética 181,5 cm \pm 5 (+ 0,65 DE).

3. Antecedentes personales

Recién nacido a término fruto de un embarazo controlado de curso normal. Peso adecuado a la edad gestacional de 3.400 g. Longitud del recién nacido no especificada, impresiona de normal. Pruebas metabólicas negativas. Orquidopexia bilateral a los 2 años.

4. Exploración física

Peso: 14,2 kg ($-0,76$ DE); talla: 90,5 cm ($-2,29$ DE). Armónico. Dismorfia facial con anteversión e implantación baja de los pabellones auditivos. Tiroides palpable de tamaño y consistencia normales. Ausculta-

ción cardiopulmonar normal. Abdomen anodino. Sin discromías. Genitales masculinos de configuración normal en estadio I de Tanner, con testes en bolsas de unos 2 mL de volumen.

5. Exploraciones complementarias

Hemograma y bioquímica sin alteraciones.

Estudio hormonal: TSH 2,57 mUI/mL (rango de normalidad: 0,5-4,5); T_4 libre: 1,3 ng/dL (0,6-1,4); cortisol, 9,7 μ g/dL (5-25); IGF-I: <25,0 ng/mL (49-289); IGFBP-3: 0,8 μ g/mL (0,9-4,3).

Edad ósea a la edad cronológica de 3 años y 4 meses de 2 años (atlas G & P).

Test de estímulo de GH con clonidina oral pico: 11,7 ng/mL (>7).

Valores de IGF-I/ IGFBP-3 tras la administración durante cuatro semanas de hormona de crecimiento s.c.: 0,6 mg/día; IGF-I: 103 ng/mL; IGFBP-3: 3,0 μ g/mL.

RM craneal-hipofisaria normal.

Cariotipo, 46,XY.

6. Aproximación diagnóstica

Paciente con hipocrecimiento armónico posnatal, con valores disminuidos de IGF-I con test de estímulo normal. Ante el aumento de los niveles circulantes de IGF-I e IGFBP-3 generados en respuesta a la administración de GH, se realiza análisis molecular del gen *GH1*. En el intrón IV se identifica el polimorfismo P1 en heterocigosis, asociado con una menor secreción de

Correspondencia:

Marina Mora Sitja

E-mail: marinamorasitja@hotmail.com

GH; haplotipos H1/H11 en la región promotora proximal (madre H1/H14 y padre 11/desconocido), asociado el H11 con una disminución significativa (superior al 60%) en la expresión del gen.

Dismorfia facial con fascies típica de síndrome de Noonan que resulta más evidente en consultas sucesivas, por lo que se solicita estudio genético para síndrome de Noonan que confirma mutación E76D (exón 3) en heterocigosis en el gen *PTPN11*.

7. Aproximación terapéutica

A los 5 años y 1 mes se inicia tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en dosis de 0,28 mg/kg/día subcutánea.

8. Seguimiento de la evolución

Se realiza evaluación multidisciplinar. Presenta trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastorno del desarrollo de la coordinación. Rendimiento intelectual normal. Valoración cardiológica con corazón estructural y funcionalmente normal. Válvula mitral con elongación de la cuerda tendinosa. Buena respuesta al tratamiento.

Actualmente tiene 15 años y 7 meses y continúa en tratamiento hormonal sustitutivo con GH. Ha presentado un desarrollo puberal normal. Talla: 168,5 cm

(-0,54 DE); peso: 53,8 kg (-0,91 DE). Estadio IV de Tanner (Figura 1).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, et al. [Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options]. *An Pediatr (Barc)*. 2020. Published online May 31, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.008>.
2. Öztürk AP, Aslanger AD, Bas F, Toksoy G, Karaman V, Bagirova G, Poyrazoglu S, Uyguner ZO, Darendeliler F, Yavas Abali Z. Phenotype-genotype correlations of GH1 gene variants in patients with isolated growth hormone deficiency (IGHD) or multiple pituitary hormone deficiency (MPHD). *Horm Res Paediatr*. 2023 Jun 14. doi: 10.1159/00053111.

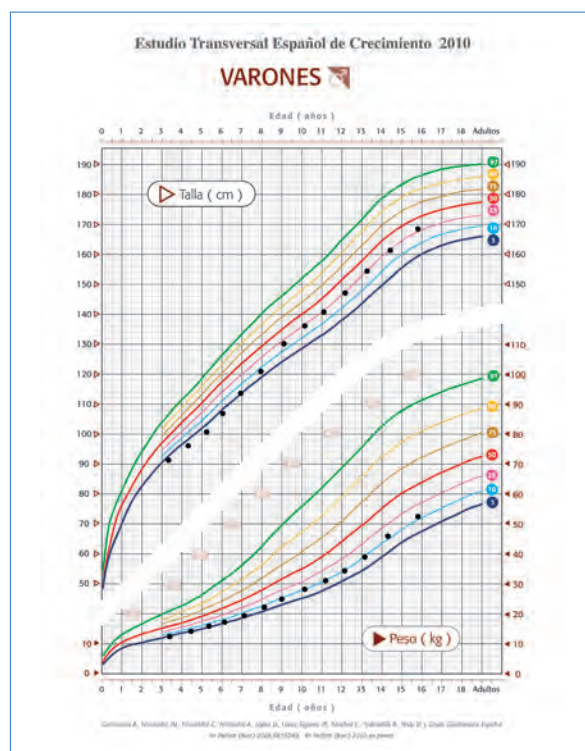


Figura 1. Curva de crecimiento pondoestatural.

Tratamiento con hormona de crecimiento en panhipopituitarismo secundario a craneofaringioma

Growth hormone treatment for panhypopituitarism secondary to craniopharyngioma

Cristina Naranjo González, María Laura Bertholt Zuber, María Concepción Freijo Martín, Khusama Alkadi Fernández

Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

1. Motivo de consulta

Varón de 10 años y 10 meses de edad remitido desde atención primaria para valoración de crecimiento. Sus padres refieren que desde el nacimiento y hasta los 3 años de edad presentaba una talla en el percentil 50 y, posteriormente, enlentecimiento de la velocidad de crecimiento.

2. Antecedentes familiares

Padre sano, estirón puberal temprano. Madre sana, menarquia a los 12 años. Sin antecedentes de endocrinopatías. Sin consanguinidad. Talla genética: 171,02 cm.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado, sin incidencias. Parto a término, edad gestacional de 40 + 1 semanas. Peso recién nacido: 3.160 g (–0,63 DE); longitud: 50 cm (–0,26 DE); no PEG. Período neonatal normal. Vacunas según calendario vacunal vigente. Sin enfermedades previas de interés. Sin alergias.

4. Exploración física

Edad cronológica: 10,88 años.

Talla: 137,3 cm (–1,03 DE); peso: 31,87 kg; IMC: 18,88 (–0,03 DE). Buen estado general. Fenotipo normal. Desarrollo puberal: pene 6 × 2 cm; testículos: 6 mL; sin pubarquia ni axilarquia. Resto de la exploración física por aparatos normal.

5. Exploraciones complementarias

Edad ósea: 10,75 años, acorde a la cronológica, con pronóstico de talla final de 171,60 cm, acorde a la talla genética.

Controles clínicos en consulta cada 5-6 meses con caída progresiva del percentil de talla.

A los 13,6 años de edad cronológica, presenta en la exploración: talla, 147,1 cm (–1,77 DE); peso, 40,1 kg; velocidad de crecimiento de 3,09 cm/año (percentil 0, –5,35 DE); desarrollo puberal con estadio Tanner G2, P2; testículos, 8-10 mL.

Se solicita estudio de secreción de GH y se realizan dos pruebas de estímulo con picos de GH inferiores a 5 ng/mL en ambas; test de insulina-hipoglucemia pico de GH: 3,18 ng/mL; IGF-I: 226 ng/mL; gonadotropinas hipofisarias y TSH normales. Test glucagón pico de GH: 2,86 ng/mL.

Dado que presenta un déficit de GH, se solicita prueba de imagen y se realiza inicialmente resonancia magnética (RM) cerebral, en la que se objetiva lesión quística de localización supraselar de 2,1 × 1 cm, con tabique intermedio que desplaza y comprime el tallo hipofisario y presenta captación de contraste en anillo. Compatible con craneofaringioma.

Correspondencia:

Cristina Naranjo González

E-mail: cnaranjogonzalez@gmail.com

Se completa estudio de imagen con una TAC cerebral en la que se observan calcificaciones grumosas en la pared de los quistes supraselares observados en la resonancia. Lesión sugestiva de craneofaringioma.

6. Aproximación diagnóstica

Craneofaringioma.

Los craneofaringiomas son tumores infrecuentes, localizados en la silla turca o región paraselar. Producen síntomas neurológicos, visuales o por afectación del eje hipotalámico-hipofisario. Presentan una importante morbilidad a pesar de su histología benigna.

7. Aproximación terapéutica

Es valorado por neurocirugía.

A los 13,96 años es intervenido y se realiza resección subtotal del craneofaringioma mediante craneotomía pterional derecha.

El estudio anatomopatológico confirma el diagnóstico de craneofaringioma.

Postoperatorio inmediato: diuresis muy abundante.

Analítica: natremia, 160 mEq/L; ACTH, <5 pg/mL; T₄ libre, 0,71 ng/dL (VN: 0,77-1,76); TSH, 0,06 mUI/L (VN: 0,35-5,5); cortisol, 3 µg/dL (VN: 4,3-22,4); LH, <0,1 mUI/mL (VN: 1,5-20,3); FSH, 0,5 mUI/mL (VN: 1,4-18,1); testosterona, 0,05 ng/mL (VN: 2,41-8,27); PRL, 12,0 ng/mL (VN: 2,1-17,7).

Secundario a la intervención quirúrgica presenta una diabetes insípida central, hipotiroidismo e hipocortisolismo, por lo que se inicia tratamiento con desmopresina 120 µg/día, levotiroxina 50 µg/día e hidrocortisona 10 mg/día.

Tras la extirpación subtotal del craneofaringioma presenta resto quístico en la región supraselar, que se extiende hacia el nervio óptico derecho y tiene un diámetro de 6,7 × 12 × 13 mm en sentido craneocaudal, transversal y anteroposterior, respectivamente. Adicionalmente, a la altura del quiasma, se observan tres pequeñas lesiones quísticas de 3 mm de diámetro, con realce periférico. Se complementa tratamiento con radioterapia mediante técnica estereotáctica.

8. Seguimiento de la evolución

Edad cronológica de 14,86 años.

Talla: 151,9 cm (-1,91 DE); velocidad de crecimiento de 4,3 cm/año (percentil 17,9, -0,92 DE).

Edad ósea: 13,5 años (con pronóstico de talla final de 169,68 cm).

Desarrollo puberal con pene G2 y testes de 8 mL.

El paciente presenta un importante complejo por su desarrollo puberal que limita su vida, deja de practicar deporte porque no quiere cambiarse en el vestuario con sus compañeros.

Se inicia testosterona, inicialmente 50 mg cada 4 semanas con aumento progresivo de dosis hasta 250 mg cada cuatro semanas con escasa respuesta.

Edad cronológica de 15,27 años.

Talla: 152,8 cm (-2,27 DE). Se solicita RM cerebral de control, compatible con restos tumorales calcificados sin cambios significativos respecto a estudios previos. Continúa identificándose un pequeño remanente tumoral en la región supraselar en contacto con el suelo del III ventrículo y tallo hipofisario de aproximadamente 12 mm de diámetro máximo.

Comentado con neurocirugía, no existe contraindicación de tratamiento con hormona de crecimiento.

Los padres presentan una gran preocupación por la talla final de su hijo.

Edad cronológica de 15,54 años.

Talla: 154,4 cm (-2,43 DE); edad ósea de 13,75 años (con pronóstico de talla final de 168,9 cm). Se inicia tratamiento con somatropina en dosis de 0,025 mg/kg/día con mal cumplimiento, el paciente rechaza las inyecciones.

Tras varios meses, tras hablar con el paciente en múltiples ocasiones sin éxito explicándole la importancia del cumplimiento, se decide cambiar el formato del fármaco intentando buscar una mejor aceptación y cumplimiento.

Decidimos cambiar el dispositivo a uno con el que el paciente no viese la aguja y la inyección fuese automatizada, además de poder monitorizar el cumplimiento. El paciente refiere mayor facilidad para la administración, con menos animadversión, lo que mejoró inicialmente su cumplimiento.

Edad cronológica de 19,1 años.

Talla: 170,6 cm (0,89 DE); testes: 8-10 mL, P 2-3.

Se decide realizar la transición a la consulta de endocrinología de adultos.

Al alta de consultas de pediatría mantiene tratamiento con levotiroxina 150 µg/día, hidrocortisona 15 mg/día,

desmopresina 120 µg/día, testosterona 250 mg cada cuatro semanas y GH 0,024 mg/kg/día.

Comentarios

En los pacientes con déficit de GH, el estudio de imagen cerebral mediante la realización de una RM cerebral es obligado para descartar una patología orgánica cuando el resultado de ambas pruebas de estímulo de secreción de GH sea patológico, y más aún cuando ambos picos de secreción de GH sean inferiores a 5 ng/mL.

En tratamientos prolongados con GH, el incumplimiento terapéutico es mayor, empeorando los resultados, por lo que mejorar la adherencia es un factor clave que se debe reforzar en la práctica clínica diaria. La adherencia podría mejorar mediante el empleo de dispositivos automatizados que permitan regular los parámetros de la administración de la hormona (disminuyendo las molestias que pueda presentar el paciente y, por tanto, mejorando la aceptación), que ayuden al cumplimiento mediante alertas al paciente y que permitan la monitorización del cumplimiento al médico.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. E. Venegas et al. Guía práctica del manejo y tratamiento de los craneofaringiomas y otras lesiones paraselares. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(1):e1-e13.
2. M. Güemes Hidalgo et al. Secuelas endocrinológicas en niños y adolescentes supervivientes de tumores del sistema nervioso central tras 5 años de seguimiento. *An Pediatr (Barc).* 2014;80(6):357-364.
3. Rodríguez Arnao, M. D. et al. (2019). Adherence and long-term outcomes of growth hormone therapy with easypod™ in pediatric subjects: Spanish ECOSstudy. *Endocrine connections*, 8(9), 1240-1249.
4. Dahlgren, J. et al. (2007). Patient acceptance of a novel electronic auto-injector device to administer recombinant human growth hormone: results from an open-label, user survey of everyday use. *Current medical research and opinion*, 23(7), 1649–1655.
5. De Arriba Muñoz, A. et al. (2021). Impact of adherence on growth response during the first 2 years of growth hormone treatment. *Endocrine*, 72(2), 513–523.
6. Fernandez-Luque, L. et al. (2021). Digital Health for Supporting Precision Medicine in Pediatric Endocrine Disorders: Opportunities for Improved Patient Care. *Frontiers in pediatrics*, 9, 715705.
7. Bozzola, M. et al. (2011). Treatment adherence with the easypod™ growth hormone electronic auto-injector and patient acceptance: survey results from 824 children and their parents. *BMC endocrine disorders*, 11, 4.

Hipotiroidismo congénito refractario a altas dosis de levotiroxina

Congenital hypothyroidism refractory to high doses of levothyroxine

Ana Pilar Nso Roca, Mercedes Juste Ruiz

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Juan de Alicante (España)

1. Motivo de consulta

Se trata de una adolescente de 13 años, controlada en consultas de endocrinología infantil por un hipotiroidismo congénito secundario a una agenesia tiroidea.

2. Antecedentes familiares

Es la primera y única hija de unos padres sanos, sin antecedentes familiares de tiroidopatía ni de otras enfermedades.

3. Antecedentes personales

No tiene otros antecedentes personales de interés. Nació en la semana 40 + 3 de parto eutócico. Peso al nacimiento: 3.040 g (+0,77 DE). Talla en el nacimiento: 49 cm (-0,73 DE). Perímetro cefálico en el nacimiento: 34 cm (-0,58 DE). Apgar: 9/10. Hipotiroidismo congénito detectado en el cribado neonatal (TSH en papel de 180 µg/dL). Ausencia de visualización de glándula tiroidea en la ecografía tiroidea. Gammagrafía tiroidea: ausencia de captación correspondiente a glándula en el lecho tiroideo. Se inició con dosis sustitutiva de levotiroxina a 12,5 µg/kg/día el 9.º día de vida, con normalización de la TSH y buen control posterior.

Durante la infancia ha mantenido buen control de la TSH con dosis de levotiroxina de entre 2 y 3 µg/kg/día desde los 7 años. Menarquia a los 12 años con

ciclos todavía irregulares. En el control de los 13 años, estando con dosis de levotiroxina de 150 µg/día (2,5 µg/kg/día) y permaneciendo asintomática, presentó elevación de la TSH de 19,25 mUI/mL (valor normal: 0,35-4,94 mUI/mL).

4. Exploración física

Exploración física normal sin signos clínicos de hipotiroidismo. Peso: 60 kg (+0,7 DE); talla: 162,5 (+0,86 DE); IMC: 22,7 (+0,42 DE); estadio Tanner: T4A3P4.

Se insistió en comprobar si estaba tomando bien la medicación y la paciente refirió que la tomaba todos los días, 30 minutos antes del desayuno. No tomaba ninguna otra medicación crónica. Se aumentó el tratamiento a 200 µg/día (3,3 µg/kg/día), pero la TSH continuó aumentando hasta > 100 mUI/mL en el siguiente control a las cuatro semanas (Figura 1).

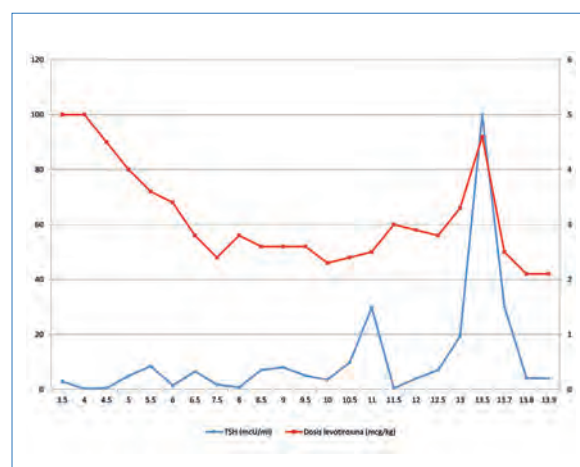


Figura 1. Evolución de la TSH y las necesidades de levotiroxina con la edad.

Correspondencia:
Ana Pilar Nso Roca
E-mail: anso@umh.es

5. Exploraciones complementarias

Ante la sospecha de un trastorno de absorción de levotiroxina, se amplió el estudio complementario.

Hemograma: 5.800 leucocitos (49,2%, neutrófilos; 40,1%, linfocitos; 8,4%, monocitos; 1,4%, eosinófilos); hemoglobina: 12,3 g/dL; plaquetas: 361.000.

Glucosa: 82 mg/dL; creatinina: 0,53 mg/dL; GOT: 13 U/L; GPT: 10 U/L; GGT: 10 U/L; hierro: 109 µg/dL; ferritina: 67 ng/mL; IgA: 230 mg/dL (valor normal: 47-249 mg/dL); anticuerpos antitransglutaminasa: IgA 0,7 U/mL (valor normal: 0-10 U/mL); VSG: 8 mm; calprotectina fecal: 22 µg/g (valor normal: 0-50 µg/g); test de hidrógeno espirado tras administración de 2 g/kg de lactosa negativo; test de ureasa en aliento negativo; parásitos en heces negativos.

Ante la normalidad del estudio etiológico que descartaba problemas malabsortivos, se volvió a insistir en la adherencia al tratamiento. La paciente refirió que tomaba la medicación todas las mañanas con tiempo de ayuno suficiente y los padres referían lo mismo, aunque comentaban que no supervisaban la toma de medicación desde hacía varios meses.

6. Aproximación diagnóstica

Dados los resultados, se sospechó que la paciente negaba una falta de adherencia al tratamiento, lo que se conoce como pseudomalabsorción de levotiroxina. Para comprobarlo se realizó un test de absorción de levotiroxina; se administró una dosis semanal de 275 µg de levotiroxina de forma supervisada en el centro sanitario. Tras tres dosis, se realizó extracción analítica que objetivó normalización analítica: T_4 libre, 1,05 ng/dL (valor normal 0,7-1,6 ng/dL), y TSH, 4,1 mUI/mL, lo que confirmó una pseudomalabsorción de levotiroxina.

7. Aproximación terapéutica

Se comentó la situación con los padres, que comenzaron a supervisar la toma de medicación en domicilio. Actualmente, la paciente permanece estable con dosis supervisadas de 150 µg/día (2,1 µg/kg/día).

8. Seguimiento de la evolución

En el último control analítico, la T_4 libre era de 1,38 ng/dL y la TSH de 3,88 mUI/mL.

Teniendo en cuenta que la paciente se encuentra en período de adolescencia, ha respondido bien a las tomas supervisadas de medicación, y, ante la ausencia de otros síntomas de patología psiquiátrica, no ha

sido necesaria intervención psicológica en el momento actual.

Comentarios

El hipotiroidismo es una patología frecuente en las consultas de endocrinología infantil y puede ser causa de morbilidad importante si no se controla adecuadamente¹. Normalmente se trata de forma satisfactoria mediante terapia hormonal sustitutiva con una dosis diaria de levotiroxina sintética vía oral. Las dosis varían según la edad, pero, para adolescentes como la del caso presentado, dosis medias de 1,5-2 µg/kg/día suelen ser suficientes para normalizar la TSH^{1,2}.

Sin embargo, en algunos casos no es posible controlar el hipotiroidismo a pesar de dosis crecientes de levotiroxina y se hace necesario un estudio exhaustivo para determinar la causa cuando las necesidades son mayores de 2 µg/kg/día en jóvenes³.

La persistencia de hipotiroidismo en pacientes tratados con hormona tiroidea es rara y suele obedecer a una falta de adherencia^{2,4}. Generalmente, en población pediátrica en la que son los padres los encargados de suministrar el tratamiento, ésta suele deberse a olvidos o dificultad en su administración en condiciones óptimas. Esta falta de cumplimiento terapéutico es relativamente sencilla de resolver, ya que suele mejorar al insistir a la familia en los síntomas y complicaciones derivadas de no tratar correctamente el hipotiroidismo^{2,5}.

Sin embargo, la falta de adherencia intencionada y la negación de este hecho es excepcional. Hay pocos casos descritos en la bibliografía y, hasta donde sabemos, nuestro caso es el primero descrito en una paciente pediátrica. Esta falta voluntaria de cumplimiento del tratamiento en pacientes con hipotiroidismo se denomina pseudomalabsorción de levotiroxina. Se trata de un trastorno facticio, más descrito en mujeres y difícil de diagnosticar, ya que las pacientes abandonan la medicación a pesar de las consecuencias clínicas del hipotiroidismo no tratado.

Existen numerosas entidades que afectan a la absorción o al metabolismo de la levotiroxina, pudiendo ocasionar una falta de respuesta al tratamiento. Cualquiera de estas entidades es más frecuente que la pseudomalabsorción y es preciso descartarlas antes de plantearse un test de absorción de levotiroxina: enfermedad celíaca, colonización por *Helicobacter pylori*, interacciones medicamentosas, intolerancia a la lactosa, parasitosis intestinal o enfermedad inflamatoria intestinal^{1,6}. Todas fueron descartadas en nuestra paciente, por lo que se decidió realizar un test de absorción de levotiroxina. No existe ningún protocolo validado en adultos^{2,3} y menos aún en niños, así que optamos por la administración semanal

supervisada de dosis moderadas de levotiroxina en lugar de la administración única de dosis elevadas (1.000 µg), para evitar la aparición de efectos secundarios.

Una vez determinado el diagnóstico, el manejo debe ser sutil y se recomienda no confrontar al paciente con nuestras sospechas, por ser ésta una práctica ineficaz^{3,4,7}. La toma de levotiroxina bajo supervisión es una alternativa menos invasiva que el tratamiento vía parenteral y resultó eficaz en nuestra paciente. Conviene asociar tratamiento psiquiátrico si existe patología de base. En nuestro caso, se trata de una paciente adolescente con una edad en la que son frecuentes las imprudencias o las 'llamadas de atención' sin tener que llegar a existir patología psiquiátrica establecida. Dada la resolución del problema con la supervisión parental, no requirió manejo psiquiátrico asociado.

La falta de adherencia al tratamiento es un reto al que nos enfrentamos en pacientes con enfermedades crónicas, sobre todo durante la adolescencia, en la que el control de la enfermedad suele pasar de los padres a los hijos. En el caso de la pseudomalabsorción de levotiroxina, la negación del paciente de su incumplimiento terapéutico conlleva enormes retos diagnósticos y de manejo. Su reconocimiento precoz es fundamental para evitar riesgos yatrógenos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Doyle MA, Lochnan HA. Pituitary hyperplasia: a complication of the pseudomalabsorption of thyroxine. *Int J Gen Med* 2013; 6: 335-9.
2. Van Wilder N, Bravenboer B, Herremans S, Vanderbruggen N, Velkeniers B. Pseudomalabsorption of levothyroxine: a challenge for the endocrinologist in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2017; 6: 52-6.
3. Srinivas V, Oyibo SO. Levothyroxine pseudomalabsorption and thyroxine absorption testing with use of high-dose levothyroxine: case report and discussion. *Endocr Pract* 2010; 16: 1012-5.
4. Lado J, Pabón N, Pantoja D, Casanueva F. Pseudomalabsorption of levothyroxine. *An Med Interna* 2007; 24: 104-5.
5. Rdzak GM, Whitman LA, Inzucchi SE. Levothyroxine pseudo-malabsorption: testing and treatment in the outpatient setting. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2018; 9: 217-22.
6. Ruchata M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A. The influence of lactose intolerance and other gastrointestinal tract disorders on L-thyroxine absorption. *Endokrynol Pol* 2012; 63: 318-23.
7. Lips DJ, Van Reisen MT, Voigt V, Venekamp W. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. *Neth J Med* 2004; 62: 114-8.

Diabetes neonatal transitoria

Transient neonatal diabetes

Verónica María Padín Vázquez¹, José Luis Chamorro Martín², Lourdes Rey Cordo²

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Lucus Augusti. Lugo (España)

² Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo (España)

Introducción

La diabetes neonatal es una causa rara de hiperglucemia. Se define como la persistencia de niveles altos de glucemia que precisa tratamiento con insulina durante al menos dos semanas. Tiene una incidencia de 1 cada 100.000 RN y está relacionada con retraso del crecimiento intrauterino¹. La mayoría se debe a causa monogénica, y se clasifican en permanentes y transitorias. Las formas permanentes se deben a alteraciones en los canales de potasio sensibles al ATP, mientras que las formas transitorias están relacionadas con alteraciones en *imprinting* del cromosoma 6q24^{2,3}. Esta última forma suele resolverse antes de los 18 meses. El diagnóstico tras comprobar la persistencia de la hiperglucemia es genético. El tratamiento se basa fundamentalmente en insulinoterapia. Algunos pacientes con diabetes neonatal permanente responden a administración de sulfonilureas⁴.

1. Motivo de consulta

Recién nacida mujer que presenta desde las primeras horas de vida hiperglucemia con mal control a pesar de inicio de perfusión de insulina.

2. Antecedentes familiares

La madre presenta inhibidor lúpico y es portadora heterocigota del factor II; el padre, 47,XY+ mar.

3. Antecedentes personales

Recién nacida mujer con prematuridad de 32 + 5 semanas. Nacimiento por cesárea urgente tras detectarse en ecografía fetal alteración del Doppler. Sin factores de riesgo infeccioso.

4. Exploración física

Peso de la RN: 1.300 g (p3-10).

Exploración física acorde a la edad gestacional.

5. Exploraciones complementarias

Ante la sospecha de diabetes neonatal, se realiza estudio genético que confirma mutación 6q24 (no respondedora de sulfonilureas) por isodisomía paterna.

6. Aproximación diagnóstica

Diabetes neonatal.

7. Aproximación terapéutica

Ante la sospecha de diabetes neonatal se inicia monitorización con sensor subcutáneo de glucosa, que se implanta sin incidencias, y tratamiento con insulinoterapia intravenosa. Ante la posibilidad de diabetes neonatal sensible a sulfonilureas, se inicia tratamiento empírico con glibenclamida a los 19 días de vida. Descenso progresivo de las necesidades de insulina que permiten su retirada a los 38 días de vida. Tras resultado de estudio genético que confirma mutación 6q24 (no respondedora de sulfonilureas) por isodisomía paterna, se procede a la retirada de la medicación.

Correspondencia:

Verónica María Padín Vázquez

E-mail: veronica.maria.padin.vazquez@sergas.es

8. Seguimiento de la evolución

Controles de glucemia posteriores dentro la normalidad sin necesidad de reiniciar insulina. Actualmente, a la edad de 2 años y 10 meses, continúa con controles de glucemia en rango fisiológico y desarrollo normal.

Comentarios

1. La diabetes neonatal es una causa rara de hiperglucemia caracterizada por niveles altos de glucemia que precisa insulino terapia durante al menos dos semanas.
2. Puede ser transitoria, con normalización de glucemia antes de los 18 meses, o permanente.
3. Es preciso realizar diagnóstico molecular para establecer el tratamiento correcto y estimar el pronóstico.
4. El tratamiento se basa en administración de insulina intravenosa y, en algunos casos, sulfonilureas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Shield JPH, Gardner RJ, Wadsworth EJK, Whiteford ML, James RS, Robinson DO et al. Aetiology and genetic basis of neonatal diabetes. *Arch Dis Child Fetal* 1997; 76: F39-F42.
2. Fösel S. Transient and permanent neonatal diabetes. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 9944-9948.
3. Temple IK, Gardner RJ, Robinson DO, Kibirige MS, Ferguson AW, Baum JD et al. Further evidence for an imprinted gene for a neonatal diabetes localised to chromosome 6q22-q23. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1117-1121.
4. E. De Franco et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study *Lancet* (2015).

Bocio congénito

Congenital goiter

Verónica María Padín Vázquez¹, José Luis Chamorro Martín², Lourdes Rey Cordero²,
Marcelino Pumarada Prieto²

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Lucus Augusti. Lugo (España)

² Servicio de Pediatría. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo (España)

Introducción

El bocio es un aumento del tamaño de la glándula tiroides debido a factores tróficos que estimulan el crecimiento del epitelio folicular¹. Hay diversas causas que pueden llevar a producir bocio, dentro de las que se encuentran las dishormonogénesis tiroideas. Éstas se refieren a un grupo heterogéneo de errores congénitos que consisten en un bloqueo parcial o total de alguno de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas².

1. Motivo de consulta

Varón que ingresa a los 8 días de vida en la unidad neonatal por sospecha de hipotiroidismo.

2. Antecedentes familiares

No se refieren antecedentes familiares de interés.

3. Antecedentes personales

Como datos obstetricoperinatales de interés destaca que la madre tuvo intolerancia de hidratos de carbono durante la gestación y en las ecografías prenatales se observaba un hidramnios leve. Nació por parto eutócico en la semana 39, teniendo como factor de riesgo infeccioso una fiebre materna intraparto. Los datos somatométricos en el nacimiento eran acordes a la edad gestacional. A los 8 días de vida avisaron del servicio de metabolopatías de la comunidad por

alteración en el cribado endocrinometabólico (se observaba una TSH de 23 mUI/mL). Se decidió ingreso para completar estudio e inicio de tratamiento.

4. Exploración física

En la exploración física al ingreso destacaba una masa blanda en la cara anterior del cuello compatible con bocio. En el resto de la exploración no se observaron hallazgos patológicos. El índice clínico de Letarte era de 0 puntos.

Se realizó control analítico que confirmó el aumento de TSH (44,87 mUI/mL), con una T₄L de 1,59 ng/dL. Los anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina se encontraban dentro de sus límites normales.

5. Exploraciones complementarias

Siguiendo el algoritmo diagnóstico (Figura 1), se amplió el estudio con pruebas de imagen (ecografía y gammagrafía) con datos de bocio difuso hipercaptador. Ante la sospecha de dishormonogenia tiroidea, se solicitó estudio genético que confirmó el diagnóstico: dishormonogénesis por déficit de yoduro peroxidasa autosómico recesivo. Se encontraron dos mutaciones en el gen *TPO*:

- NM_000547.5:c.1472G>A(p.Arg491His) (chr2:1488501).
- NM_000547.5:c.1978C>G(p.Gln660Glu) (chr2:1497783).

6. Aproximación diagnóstica

Dishormonogénesis por déficit de yoduro peroxidasa autosómico recesivo. La tiroperoxidasa es la enzima

Correspondencia:

Verónica María Padín Vázquez

E-mail: veronica.maria.padin.vazquez@sergas.es

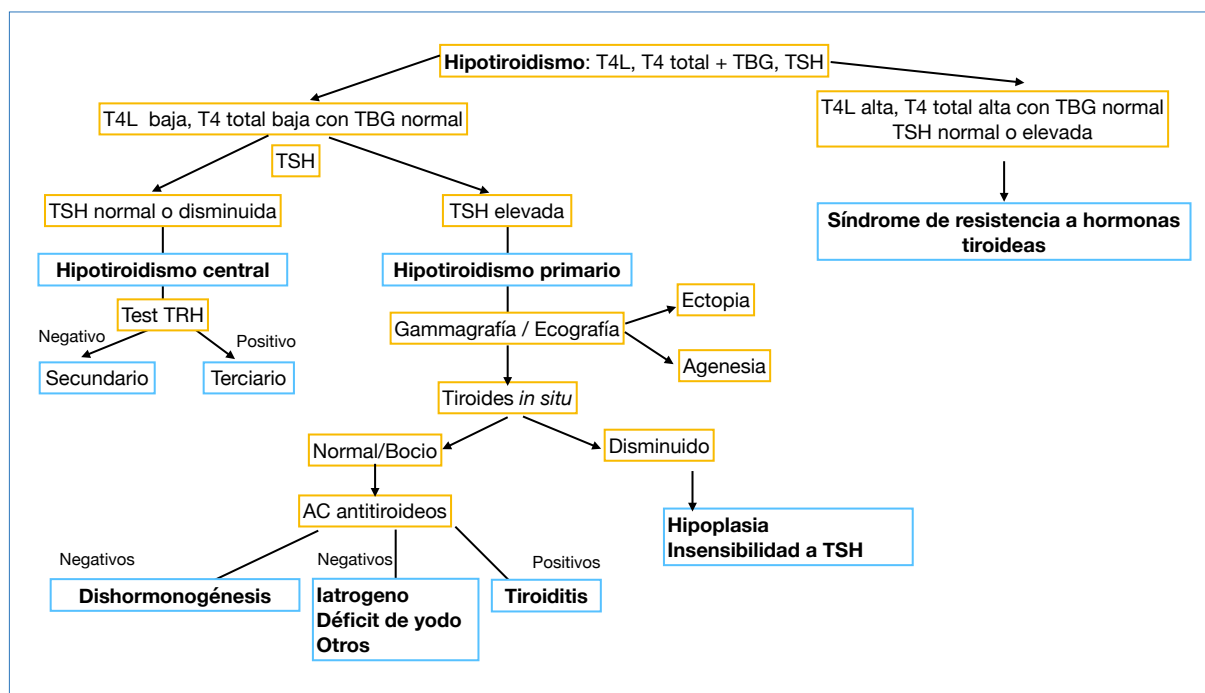


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de hipotiroidismo.

clave en la hormonogénesis tiroidea al catalizar tres pasos esenciales en la síntesis de hormonas tiroideas: oxidación de yodo intrafolicular, organificación del yodo y catalización del acoplamiento de las mono- y diyodotirosinas. Dentro de las dishormonogénias tiroideas, los defectos en el gen *TPO* son los más frecuentes (hasta el 50 %) y afectan a 1 de cada 40.000 recién nacidos³.

7. Aproximación terapéutica

Durante el ingreso se inició tratamiento con levotiroxina con una dosis inicial de 15 µg/kg/día. Se objetivó una disminución progresiva del tamaño del bocio tras una semana de tratamiento.

8. Seguimiento de la evolución

Se controló en consultas externas de endocrinología pediátrica cada 1-2 meses hasta el año de vida y posteriormente cada tres meses. Se monitorizaron los niveles de TSH y T₄L para ajustar la dosis de levotiroxina. Asimismo, se evaluaron los datos somatométricos y el desarrollo psicomotor del paciente, y se comprobó un adecuado desarrollo para la edad.

Como conclusión, podemos afirmar la importancia que tiene la realización del cribado endocrinometabólico en los recién nacidos, ya que nos permite el diagnóstico precoz de ciertas patologías, como las alteraciones tiroideas. La realización de una exploración física exhaustiva con la correcta interpretación de las pruebas complementarias nos ayuda a guiar el diag-

nóstico etiológico de los hipotiroidismos. Asimismo, es importante el inicio precoz del tratamiento para un adecuado crecimiento y desarrollo intelectual.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Alija Merillas M, Sevilla Ramos MP, Guerrero-Fernández J. Capítulo 38 Bocio. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Endocrinología Pediátrica del Hospital de La Paz.
2. LaFranchi S. Congenital and acquired goiter in children. En: UpToDate, Ross DS (Ed), UpToDate, Mulder JE, 2016.
3. Mayayo E, Santisteban P, Vicens Calvet E. "Patología tiroidea fetal y neonatal". En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia (Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthellier R, Rodríguez Hierro F (eds). Doyma 2000: 647-700.

Disgenesia gonadal mixta, mutación de *CYP21A2* y déficit de hormona de crecimiento

Mixed gonadal dysgenesis, *CYP21A2* mutation, and growth hormone deficiency

José Manuel Rial Rodríguez¹, Ana Portela Liste², Cristina Ontoria Betancort³, Mónica Rivero Falero⁴

¹Servicio de Pediatría. Hospiten Rambla. Santa Cruz de Tenerife (España)

²Servicio de Pediatría. Hospital de Barbanza. Ribeira, A Coruña. (España)

³Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario N^oS^a de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife (España)

⁴Servicio de Pediatría. Unidad de Neonatología. Hospital Universitario N^oS^a de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife (España)

1. Motivo de consulta

Paciente remitido a endocrinología pediátrica a la edad de 3 años desde el servicio de cirugía pediátrica para estudio por hipospadias y criptorquidia izquierda.

2. Antecedentes familiares

Abuela paterna con esclerosis múltiple. Abuelo materno fallecido por tuberculosis pulmonar. No refieren casos de genitales ambiguos, hirsutismo o esterilidad.

Talla paterna (referida): 180 cm. Talla materna: 154,5 cm. Tiene una hermana seis años mayor, sana.

3. Antecedentes personales

Gestación de madre de 38 años, restricción del crecimiento intrauterino por control ecográfico. Parto a término, cesárea iterativa urgente por desgarro uterino. Peso adecuado al nacer, 2.940 g. Episodios de espasmo bronquial aislados.

4. Exploración física

Talla: 94,5 cm (p17, -0,96 DE); peso: 13 kg (p11); IMC: 14,5.

Facies triangular, ptosis palpebral derecha. Pabellones auditivos de implantación baja y posterior. Paladar ojival, cuello corto. Tórax ancho con *pectus carinatum* leve. Hipospadias escrotal con micropene y criptorquidia izquierda, palpándose el testículo D en bolsa de un volumen aproximado de 1-2 cm³.

5. Exploraciones complementarias

- LH: <0,7 mUI/mL; FSH: 1,1 mUI/mL; testosterona: <0,2 ng/mL; delta-4-androstenediona: <0,1 ng/mL; DHEAS: 10,6 µg/dL; 17-OH-progesterona: 8,39 ng/mL.
- Cariotipo: mosaicismo 46,XY (10%), 45,X (90%).
- La ecografía muestra una gónada en el conducto inguinal izquierdo.

6. Aproximación diagnóstica

El paciente fue intervenido, antes de obtener los resultados, de hipospadias y orquidopexia, y se encontró en el conducto inguinal izquierdo un testículo hipoplásico, que se extirpa, y en la anatomía patológica

Correspondencia:
José Manuel Rial Rodríguez
E-mail: jmrial53@gmail.com

restos de trompa de Falopio y cuerpo uterino. Estos hallazgos confirman el diagnóstico de disgenesia gonadal mixta.

El paciente vuelve a la consulta de endocrinología pediátrica a los 5 años y presenta: talla, 107,4 cm (p2, -2 DE); peso, 16,6 kg (p18); IMC, 16; y velocidad de crecimiento de 5,6 cm/año (p17). Se aprecia hipospadias corregido y testículo D de 1 cm³ en el escroto.

Se continúa el estudio realizando el test de Synacthen®, con los siguientes resultados:

- Cortisol basal: 19,2 µg/dL; cortisol (60 minutos): 31,4 µg/dL.
- 17-OH-progesterona basal: 3,6 ng/mL; 17-OH-progesterona (60 minutos): 19,7 ng/mL.
- Anticuerpos antiendomisio negativos.

Se añade el diagnóstico de déficit de 21-hidroxilasa no clásico y se solicita estudio molecular. El estudio genético confirma mutación grave Ile173Asn en uno de los alelos, y no se encuentran en la secuenciación otras mutaciones ni deleciones.

La hermana del paciente, asintomática, es igualmente portadora de esta mutación grave, mientras que la madre no lo es. Se proporcionó adecuado consejo genético a la hermana.

Al no apreciar pubarquia ni otra clínica relevante, se decide no iniciar aún el tratamiento con hidrocortisona. Se realiza orquidectomía derecha, y se obtiene gónada displásica, fibrosa y sin epidídimo.

A los 8 años, su talla es de 118 cm (p1, -2,21 DE); peso, 27,9 kg (p35); IMC, 20; y su maduración ósea corresponde a 9 años. Ante la disminución de la velocidad de crecimiento y de su predicción de talla adulta, se realizan pruebas de estímulo para hormona de crecimiento; y se obtiene un pico de 2,16 ng/mL tras ejercicio y propranolol, y de 0,37 ng/mL tras clonidina. Se establece el diagnóstico de déficit aislado de hormona de crecimiento.

7. Aproximación terapéutica

Inicia tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento recombinante a 35 µg/kg/día a la edad de 9 años y 7 meses, con maduración ósea de 11 años. La velocidad de crecimiento en los primeros seis meses se duplica, y pasando de 4,5 cm/año a 9 cm/año, y el valor de IGF-I asciende del percentil 30 al percentil 95.

A los 10 años, con maduración ósea de 12 años, se inicia tratamiento con hidrocortisona (10 mg/m²), y se

continúa hormona de crecimiento en dosis de 30-35 µg/kg/día (Figura 1).

8. Seguimiento de la evolución

A los 12 años, su talla es de 142,8 cm (p8, -1,38 DE), peso de 56,6 kg (p78), IMC de 28 y velocidad de crecimiento de 7 cm/año (p93). La maduración ósea es de 13 años, con predicción de talla adulta de 163 cm (157,8 cm antes del tratamiento), y los valores de 17-OH-progesterona y de delta-4-androstenediona son normales para su edad, bajo tratamiento de hidrocortisona.

A los 14 años su talla es de 153 cm (p5, -1,64 DE) y la edad ósea corresponde a la cronológica. Se suspende hidrocortisona y comienza testosterona a 50 mg/mes, con incrementos posteriores hasta 100 mg/15 días al año siguiente. Se aprecia aumento del tamaño del pene y progresión del vello púbico.

A los 15 años se interviene para implantar prótesis testiculares, sin complicaciones.

Se suspende el tratamiento de hormona de crecimiento a los 17 años, con talla de 162,5 cm (p3, -1,9 DE), peso de 75,8 kg (p71), IMC de 29 y densidad mineral ósea de 0,928 g/cm² (-1 DE), normal para su edad y sexo masculino.

El paciente se encuentra integrado laboralmente y con óptimo desarrollo social, con identidad de género masculino.

Comentarios

Dada la baja incidencia de la disgenesia gonadal mixta (DGM) (1/6.000-1/15.000), la coexistencia del déficit de 21-hidroxilasa en el mismo individuo representa una rareza clínica, si bien ya ha sido publicada anteriormente en un individuo con mutación leve en homocigosis (Val281Leu)¹. En nuestro paciente, la mutación encontrada es grave y menos frecuente, Ile173Asn, si bien la expresión clínica y hormonal correspondió a una forma no clásica.

El avance de la maduración ósea se pudo atribuir enteramente a los andrógenos suprarrenales, en ausencia de esteroides gonadales. El tratamiento con hidrocortisona permitió frenar la progresión de la edad ósea, mejorando la predicción de talla.

La disminución de la velocidad de crecimiento desveló la tercera patología que coincide en este paciente, el déficit de hormona de crecimiento, documentado con dos test de estímulo en los que el pico máximo de secreción fue de 2,16 ng/mL tras ejercicio y propranolol. La respuesta al tratamiento con hormona de

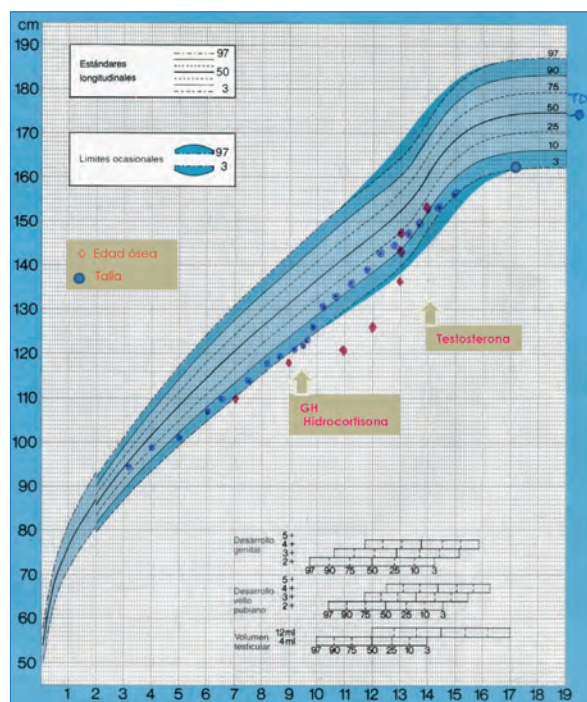


Figura 1. Curva de crecimiento y tratamientos recibidos por el paciente.

crecimiento recombinante, duplicando la velocidad de crecimiento y manteniendo la ganancia de percentiles de talla durante los años siguientes no deja lugar a dudas sobre el diagnóstico. La talla final quedó lejos de la talla diana, pero coincide con la media de las tallas alcanzadas por pacientes afectados de DGM, incluyendo los que fueron tratados con dosis farmacológicas ($>50 \mu\text{kg/día}$) de hormona de crecimiento recombinante². La talla baja es un rasgo característico de la DGM, en ocasiones el signo guía para el diagnóstico. Sin embargo, no suele detectarse déficit de hormona de crecimiento.

La incidencia estimada del déficit de hormona de crecimiento en la población oscila entre 1/4.000 y 1/10.000. Se ha descrito un caso de DGM con cromosoma Y en anillo en el que pudo demostrarse el déficit mediante un test de estímulo y la secreción espontánea nocturna de hormona de crecimiento. Dicho paciente respondió adecuadamente al tratamiento en el primer año³.

Sin duda, el paciente que presentamos planteó mayor dificultad de manejo terapéutico de la esperada en una DGM sin otras patologías, y, sin embargo, su evolución fue satisfactoria tanto en el aspecto físico como en su adaptación social y laboral.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Del Pino O, Carel JC, Barbet JP, Morel Y, Chaussain JL. Association d'une dysgénésie gonadique mixte et d'une forme non classique de bloc de la 21-hydroxylase. Arch Pédiatr 1996; 3: 1258-61.
2. Bertelloni S, Baroncelli GI, Massart F, Toschi B. Growth in boys with 45X/46XY mosaicism: effect of growth hormone treatment on statural growth. Sex Dev 2015; 9: 183-9.
3. Milenkovic T, Guc-Scekic M, Zdravkovic D, Topic V, Liehr T, Joksic G, et al. Molecular analysis of ring Y chromosome in a 10 year old boy with mixed gonadal dysgenesis and growth hormone deficiency. Balkan J Med Genet 2011; 14: 71-6.

Macroadenoma productor de ACTH: criterios de curación e impacto en el potencial de crecimiento

ACTH-producing macroadenoma: criteria for cure and impact on growth potential

Purificación Ros Pérez^{1,2}, Alba Manso Pérez¹, Nerea Lacámara Ormaechea¹, Itziar Martínez-Badás¹

¹ Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid (España)

² Profesor Asociado. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid (España)

1. Motivo de consulta

Adolescente varón de 14 años y 3 meses derivado por su pediatra por enlentecimiento de la velocidad de crecimiento en el último año, con paso progresivo de talla desde el percentil 10-25 a percentil < 3. Aportan datos previos en los que se objetiva un crecimiento previo lineal y mantenido durante la primera infancia, en torno a p 10-25 (Figura 1A; Estudio Longitudinal España, 2010). La velocidad de crecimiento enlentecida viene asociada a ganancia ponderal progresiva, objetivada de 7 kg en los últimos 10 meses, sin referir cambios en su dieta habitual, con paso del peso del percentil 50 al 75 (Figura 1A; Estudio Longitudinal España, 2010). Los datos del IMC mostraban un incremento de éste desde +2 DE a +3,1 DE en los últimos 10-12 meses (Figura 1B).

Refiere aparición de acné facial moderado sin ninguna otra clínica asociada (sin debilidad ni astenia, sin alteraciones visuales, sin cefalea y sin clínica neurológica). No hay tratamiento farmacológico habitual, salvo anti-histamínicos de forma ocasional.

2. Antecedentes familiares

Madre sana con talla de 158 cm (p16, -1,02 DE) y menarquía a los 10 años.

Padre con antecedente de infarto agudo de miocardio, hipercolesterolemia e HTA en tratamiento farmacológico. Talla de 175 cm (p36, -0,38 DE).

Hermano de 20 años, sano. Tallas medias-bajas en ambas líneas. Sin antecedentes de endocrinopatías, tumores endocrinos ni patología autoinmune conocida.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado de curso normal, nacido a término a las 40 semanas de edad gestacional, mediante cesárea por nalgas. Biometría en el nacimiento: peso, 3,5 kg (p59; +0,25 DE); longitud, 53 cm (p94; +1,58 DE). Asma alérgico ocasional en tratamiento intermitente con loratadina, cirugía previa de amigdalectomía y adenoidectomía, sin otros ingresos ni antecedentes médicos relevantes.

4. Exploración física

Peso: 63,25 kg (p65, +0,41 DE); talla: 147,5 cm (p2, -2,32 DE); IMC: 29,07 (p98, +2,12 DE) (Estudio Transversal Español, 2010). (p>99, +3,05 DE; Hernández, 1988). Superficie corporal de 1,61 m².

Talla diana: 173 ± 5 cm (p25, -0,7 DE) (España, 2010). TA sistólica: 121 mmHg (p92, +1,45 DE); TA diastólica: 82 mmHg (p96, +1,86 DE).

En la exploración destaca fenotipo con facies redondeada con rubicundez y acné facial moderado. Sin estrías. Acúmulo de grasa de predominio troncular. Sin atrofia muscular evidente. Armónico. ACP normal. Abdomen normal, sin masas ni megalias. Neurológico y osteoarticular normal. Genitales externos masculinos normoconfigurados. Estadio Tanner A2-3 P2-3; teste derecho de 3-4 cm³ e izquierdo de 3 cm³ por orquidómetro de Prader, ambos en el escroto. Pene normal prepuberal (Figura 2).

Correspondencia:

Purificación Ros Pérez

E-mail: prosmon@hotmail.com

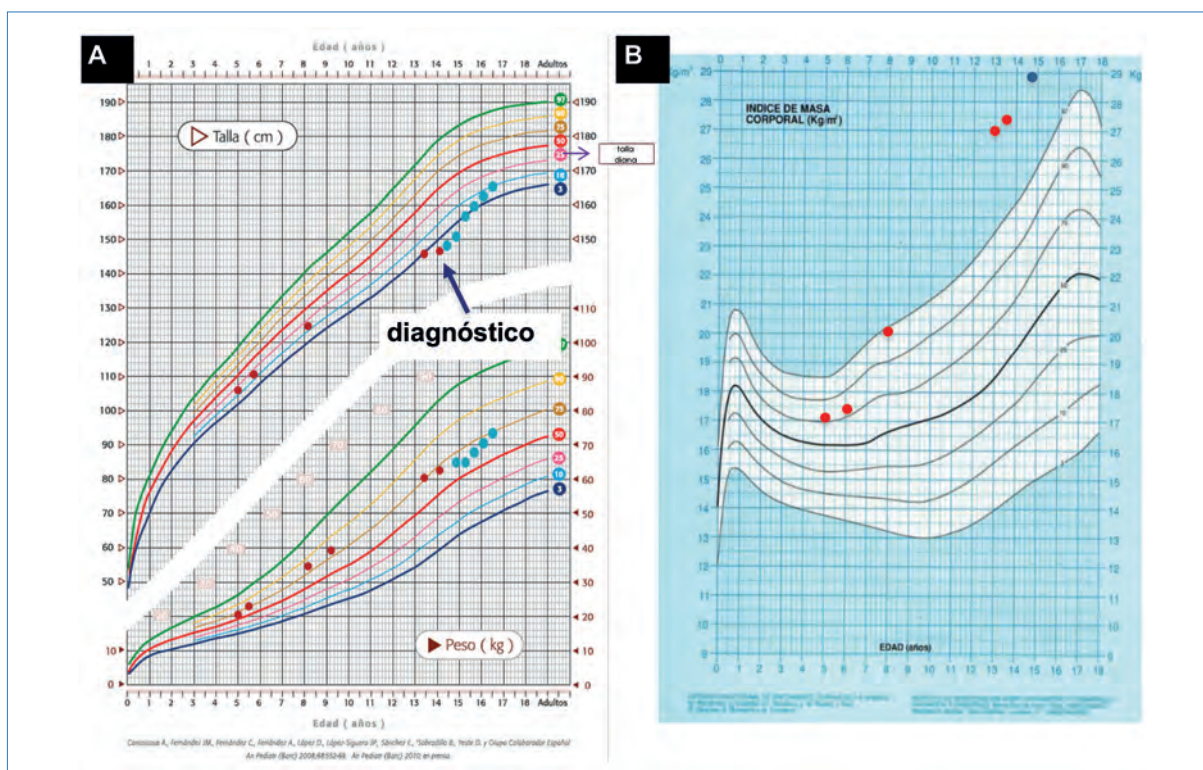


Figura 1. Representación gráfica de la curva de crecimiento. Evolución de la talla (A). Evolución del peso (A) y el índice de masa corporal (B). Círculos rojos (datos previos a la consulta); círculos azules (datos a partir de la primera consulta).



Figura 2. Imágenes del paciente; un año antes del diagnóstico (imágenes A y B) y en el momento del diagnóstico en primera consulta (imagen C).

5. Exploraciones complementarias

Con la sospecha de hipercortisolismo se solicitó analítica dirigida, así como pruebas complementarias, en las que destacamos:

- Bioquímica con glucemia de 80 mg/dL, ASAT y ALAT normales, colesterol total de 262 mg/dL con LDL de 185 mg/dL, HDL de 60 mg/dL e insulínemia de 10 mUI/mL. Resto de bioquímica y hemograma, normal.
- IGF-I: 817 ng/mL (VN: 55-420); IGFBP-3: 7,7 µg/mL (VN: 2-4).
- Cortisol plasmático matutino de 20,2 y 33,9 µg/dL (VN: 4.3-22.4 µg/dL) y ACTH basal de 36,7 pg/mL (VN: 9-55).
- La determinación de cortisol libre urinario en orina de 24 horas (CLU), primer test de cribado con una alta sensibilidad, pero una especificidad relativamente baja, mostró los siguientes resultados: cortisol libre urinario (CLU), primera determinación, 203,6 µg/24 horas (126 µg/m²/24 horas), con diuresis 2.000 cm³/día (1,4 cm³/kg/día) (VN: <70 µg/m²/24 horas); CLU (segunda y tercera determinaciones en días consecutivos), 285 µg/m² y 310 µg/m².
- Ecografía abdominal normal.

Ante la confirmación del hipercortisolismo o síndrome de Cushing (SC), los siguientes pasos fueron, en primer lugar, identificar su dependencia o no de la ACTH y, en segundo, localizar el proceso causal. Paralelamente se evaluó la funcionalidad del resto de la función hipofisaria.

En la identificación de la dependencia frente a la independencia de la ACTH, dirigida a la demostración de la pérdida tanto del ritmo circadiano de cortisol como del retrocontrol negativo a nivel hipotalámico-hipofisario:

- El estudio del ritmo circadiano de cortisol evidenció una pérdida de éste, con niveles de cortisol plasmático a las 18 horas de 15,3 µg/dL y a las 23 horas (durante el sueño) de 16,9 µg/dL, prueba de mayor sensibilidad (100%) para el diagnóstico de SC con una especificidad del 60%. Si se incrementa el punto de corte a 4,5 µg/dL (121 nmol/L), la sensibilidad y la especificidad se sitúan en un 99% y un 100%, respectivamente.
- El test de supresión largo, en su forma abreviada, con dosis única de dexametasona (8 mg de dexametasona en dosis única nocturna), mostró unos niveles de cortisol de 0,9 µg/dL y de ACTH de 10,7 pg/mL a la mañana siguiente, y se objetivó una disminución hasta del 95% respecto al cortisol basal, también con disminución del CLU a 85,09 µg/24 horas (VN: 11-71 µg/24 horas). Dicha prueba ha demostrado tener una alta sensibilidad (97,7%) en la EC pediátrica, tal y como comentamos más detenidamente en la aproximación diagnóstica, cuando la cortisolemia a las 48 horas se suprime más de un 20% con respecto a la basal, y su especificidad es incluso mayor (100%) para su exclusión.
- El resto de función hipofisaria fue normal, con TSH, 1,08 mUI/mL (VN: 0,35-5 mUI/mL); T₄L, 1,16 ng/dL (VN: 0,7-1,98); IGF-I, 657 ng/mL (VN: 55-420); IGBP-3, 5 µg/mL (VN: 2-4); y PRL, 11,6 ng/mL (VN: 2,7-17,7).

Con los resultados previos (hipercortisolismo dependiente de ACTH) y la sospecha de tumoración hipofisaria productora de ACTH, se realizó estudio de imagen con resonancia magnética nuclear cerebral (3 Teslas) y se evidenció una lesión focal en adenohipofisis sugestiva de adenoma, de 10 mm de diámetro, que produce leve ocupación de la cisterna supraselar, donde impronta sobre el quiasma y el origen de los tractos ópticos, aunque éstos mantienen características normales (Figura 3).

Tras el hallazgo radiológico y el diagnóstico de EC por macroadenoma hipofisario productor de ACTH, el paciente fue valorado por oftalmología sin evidenciarse hallazgos patológicos en la exploración del fondo de ojo ni en la campimetría.

6. Aproximación diagnóstica

El paciente presenta un cuadro de enlentecimiento de la velocidad de crecimiento (VC) que, *a priori*, podría

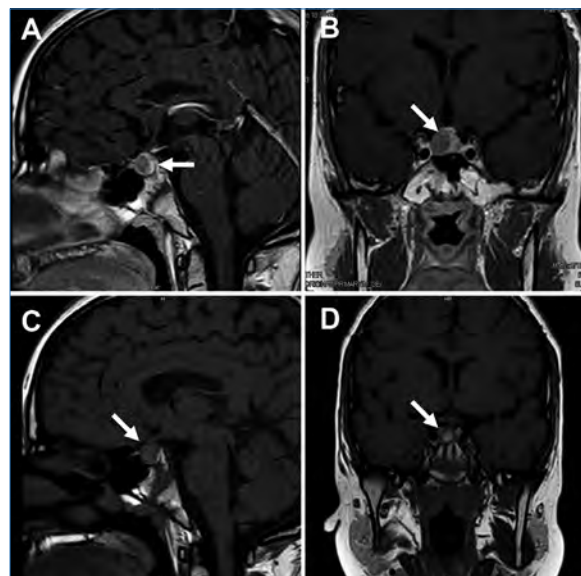


Figura 3. Imágenes de la RM. Cortes sagitales (A y C) y coronales (B y D) en los que destaca la lesión (flechas blancas). Se aprecia un aumento de la volumetría selar con presencia de una glándula hipofisaria aumentada de tamaño, con borde superior convexo a expensas de la presencia de una lesión focal, que ocupa el margen lateral derecho de la adenohipófisis, de morfología redondeada, que mide aproximadamente 10 mm de eje máximo CC. Muestra intensidad de señal homogénea, isointensa con el parénquima cerebral en T₁, discretamente hipointensa en T₂ y con realce menos marcado que la glándula adyacente, sugestiva de corresponder con un adenoma hipofisario. El tallo se encuentra rechazado y acortado hacia el lado contralateral. Correcta diferenciación entre la adeno- y la neurohipófisis. El volumen global de la adenohipófisis supera la altura del diafragma selar y ocupa parte de la cisterna supraselar, donde impronta sobre el quiasma óptico y el origen de ambos nervios ópticos, si bien éstos muestran un calibre e intensidad de señal normales.

interpretarse en el contexto de desaceleración prepupal, hallazgo frecuente, sobre todo en adolescentes varones. No obstante, su asociación con una ganancia de peso excesiva y progresiva en el último año constituye la clave de la sospecha diagnóstica. Hay que aclarar que, aunque la gráfica de peso no es muy alarmante, sí lo es la evolución del IMC (Figura 1). Destacamos, por lo tanto, que el diagnóstico del SC pediátrico requiere una cuidadosa valoración auxológica con especial atención al patrón de crecimiento e IMC.

La exploración física fue compatible con fenotipo Cushing, aunque no es infrecuente observar un fenotipo similar en adolescentes con obesidad simple o exógena, por lo que es importante mantener un alto índice de sospecha en enfermedades infrecuentes en la edad pediátrica, como es el SC.

La determinación de cortisol libre urinario en orina de 24 horas (CLU) constituye el primer test de cribado

con una alta sensibilidad, pero una especificidad relativamente baja. No obstante, una determinación repetida del CLU normal hace improbable la posibilidad de un SC. En nuestro caso, las tres determinaciones del CLU seriadas demostraron la existencia de hipercortisolismo claro (SC), entidad poco frecuente (incidencia global de 0,7-5 casos/106 habitantes/año, y únicamente un 10-15% afecta a edades pediátricas).

Los siguientes pasos fueron, en primer lugar, identificar su dependencia o no de la ACTH y, en segundo, localizar el proceso causal. Paralelamente se evaluó la funcionalidad del resto de la función hipofisaria.

El estudio de la integridad del ritmo circadiano de cortisol tiene una serie de limitaciones debido a la posibilidad de hipercortisolismo intermitente, el solapamiento de valores de cortisolemia entre los pacientes con EC y con obesidad simple, así como la existencia hasta de un 45% de pacientes en los que no se evidencia alteración del ritmo circadiano. No obstante, la elevación del cortisol nocturno (24 horas) superior a 1,8 µg/dL (50 nmol/L) durante el sueño es la prueba de mayor sensibilidad (100%) para el diagnóstico de SC, con una especificidad del 60%; si se incrementa el punto de corte a 4,5 µg/dL (121 nmol/L), la sensibilidad y la especificidad se sitúan en un 99% y un 100%, respectivamente.

Con la prueba de supresión larga (dos días) con dosis bajas de dexametasona oral (30 µg/kg/día repartidos en cuatro dosis diarias para menores de 40 kg; 0,5 mg/6 horas en mayores de 40 kg), se consigue la frenación del cortisol matutino (< 1,8 µg/dL o <50 nmol/L) en la mayoría de los individuos sanos, con una gran especificidad para la exclusión del diagnóstico de SC. Su forma abreviada, con la administración de 8 mg de dexametasona en dosis única nocturna, ha demostrado una alta sensibilidad (97,7%) en la EC pediátrica, cuando la cortisolemia a las 48 horas se suprime más de un 20% con respecto a la basal, y su especificidad es incluso mayor (100%) para su exclusión. En nuestro caso, el test de supresión largo en su forma abreviada con dosis única de dexametasona mostró unos niveles de cortisol de 0,9 µg/dL y de ACTH de 10,7 pg/mL a la mañana siguiente, y se objetivó una disminución hasta del 95% respecto al cortisol basal, también con disminución de CLU a 85,09 µg/24 horas (VN: 11-71 µg/24 horas).

Tal y como ocurre en nuestro caso, la mayoría de los pacientes (85-93%) con hipercortisolismo ACTH dependiente por tumor hipofisario tiene valores elevados de ACTH que se reducen con dosis altas de corticoides. Aunque en nuestro caso no se realizó test de CRH (CRH ovino a 1 µg/kg por vía i.v., máximo 100 µg) al estar claro el diagnóstico, puede ser una prueba útil en caso de duda diagnóstica, ya que los niveles de ACTH aumentan excesivamente (incremento > 35% en niveles de ACTH y > 20% en corti-

solemia) tras su administración, mientras que, en los casos de hipercortisolismo independiente de ACTH (por ejemplo, tumores suprarrenales), los niveles de ACTH son bajos y no se elevan tras CRF. Con todo ello, en nuestro caso quedaba claramente establecido el diagnóstico de hipercortisolismo por producción autónoma de ACTH.

Dado que la enfermedad de Cushing, definida como hipercortisolismo causado por tumor hipofisario productor de ACTH, es la causa más frecuente de SC en la infancia (75-80% a partir de los 5 años y, sobre todo, en la adolescencia), se realizó un estudio de imagen con resonancia magnética cerebral (RM cerebral) que evidenció un macroadenoma hipofisario (10 mm) productor de ACTH. Aunque la RM craneal, con un valor predictivo positivo (VPP) de un 96%, es un paso obligado en el estudio de EC, sólo un 50-70% de los tumores hipofisarios productores de ACTH en pacientes pediátricos es visible en la RM con contraste.

Destacamos en nuestro caso la existencia de un macroadenoma (≥ 10 mm) como responsable de la EC, extremadamente infrecuentes, aunque sólo excepcionalmente se comportan como malignos.

7. Aproximación terapéutica

En nuestro caso se realizó tratamiento quirúrgico mediante adenomectomía total selectiva por abordaje transesfenoidal sublabial, ya que constituye el tratamiento de elección de la EC, tanto en adultos como en niños, y consigue, en la mayoría de los casos (80-90%), una rápida corrección del hipercortisolismo. Se llevó a cabo su adecuada resección sin incidencias ni complicaciones posteriores (sin clínica neurológica ni fistulas de LCR). Recibió tratamiento médico sustitutivo corticoide con prednisona y posteriormente hidrocortisona oral, que se mantuvo hasta el alta de hospitalización.

Durante el postoperatorio inmediato presenta un cuadro de poliuria y polidipsia, con hipoosmolaridad urinaria (osmolalidad: 79 mOsm/L) y baja natriuria (sodio: 9 mmol/L) con cifra de sodio plasmático hasta de 152 mEq/L, sugerente de diabetes insípida, secundaria a la intervención quirúrgica, tal y como está descrito frecuentemente tras dicha cirugía y cuya evolución suele ser autolimitada. Recibió tratamiento con desmopresina, con buena evolución posterior hasta suspenderse a los cuatro meses de la cirugía.

Hay que destacar que el porcentaje de curación es distinto según las series, dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico, así como de que asocien o no cateterización de senos petrosos preoperatoriamente, y oscilando entre un 45 y un 78%. No obstante, el índice de recurrencia en la edad pediátrica es

significativamente mayor que en los adultos, y alcanza hasta un 50% y con un tiempo de latencia amplio hasta de siete años, sobre todo en caso de macroadenomas.

En nuestro caso, se realizaron pruebas hormonales de predicción de remisión al cuarto día después de la resección y tras 24 horas sin corticoides (a las 08:00), con los siguientes resultados: ACTH basal, 9,2 pg/mL (VN: 9-55); y cortisol, 0,8 µg/dL (VN: 4,3-22,4); a las 23 horas: cortisol, 0,7 µg/dL.

Control posterior a los 15 días: ACTH basal, 10,3 pg/mL (VN: 9-55); cortisol, 0,7 µg/dL (VN: 4,3-22,4). Los resultados fueron compatibles con predicción de remisión prolongada, hecho que hemos observado posteriormente en su evolución hasta el momento actual (seguimiento de tres años poscirugía).

El informe de anatomía patológica de la pieza quirúrgica concluye adenoma de hipófisis con perfil inmunohistoquímico, prolactina positivo, parcheado intenso, FSH y LH positivo en células aisladas, TSH negativo, GH positivo difuso e intenso, ACTH positivo difuso e intenso. El índice de proliferación medido con Ki67 es del 15%. Se observa inmunorreactividad nuclear para p53 en el 2% de las células.

8. Seguimiento de la evolución

Durante el seguimiento posterior (tres años) no se objetiva disfunción de otros ejes hipofisarios. En cuanto a la insuficiencia suprarrenal secundaria y al tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, se descende progresivamente hasta su retirada a los 15 meses posquirúrgicos. Preciso desmopresina hasta los tres meses poscirugía, y no presentó nuevos episodios sugerentes de disfunción de secreción de hormona antidiurética.

En cuanto al crecimiento, en la primera consulta presentaba hipocrecimiento armónico con talla de 147,5 cm (-2,3 DE), estando su talla diana en 173 ± 5 cm (p25, -0,7 DE). Durante el seguimiento posterior en consultas de endocrinología pediátrica se observó una recuperación progresiva de la talla, presentando, a los 12 meses posresección quirúrgica (EC: 15 años y 6 meses), talla de 156,4 cm (p2, -2,09 DE), velocidad de crecimiento anual de 6,9 cm/año y progresión de desarrollo puberal hasta estadio Tanner III-IV. En la última revisión, con EC de 16 años y 8 meses (EO de 15 años y 6 meses; Greulich&Pyle), talla de 162,6 cm (p6, -1,59 DE) y se objetiva velocidad crecimiento de 3,5 cm/año, manteniendo estadio Tanner III-IV y estimando un pronóstico de talla adulta de $167,3 \text{ cm} \pm 3,3 \text{ cm}$, método Roche-Wainer-Thissen (RWT). A pesar de la remisión mantenida, el estirón puberal objetivado y la normalidad del resto de los ejes hormonales (tiroideo, suprarrenal, gonadal y crecimiento)

hasta el momento actual, la existencia de EC parece haberle restado potencial de crecimiento, sobre todo puberal, y se ha quedado algo por debajo de su talla diana. Respecto al peso, obesidad con IMC inicial de +2,1 DE (España, 2010) y +3 DE (Hernández); posteriormente, en las sucesivas revisiones presenta estabilización del peso con percentiles en torno a p60-75, manteniéndose con sobrepeso (IMC +1,5 DE, España, 2010; y hasta +2,2 DE, Hernández).

Se realizan controles periódicos con cortisol libre urinario, plasmático y con ACTH basal y se obtienen siempre cifras normales (controles de CLU en descenso desde 43,2 µg/orina 24 horas-18,5 µg/orina 24 horas en la última revisión). Dado de alta de consultas de neurocirugía, no se ha repetido prueba de imagen cerebral ante la buena evolución clínica y por cumplir criterios de curación posquirúrgica.

A propósito de este caso, destacamos que el hipercortisolismo es una causa excepcional de hipocrecimiento en la infancia y requiere un alto índice de sospecha. El diagnóstico del SC pediátrico requiere una cuidadosa valoración auxológica con especial atención al patrón de crecimiento e IMC. El diagnóstico consiste en la confirmación del hipercortisolismo, identificación de su dependencia o no de la ACTH y localización del proceso causal, y la rentabilidad de las pruebas es distinta en la edad pediátrica que en adultos, y sólo un 50-70% de los tumores hipofisarios productores de ACTH en pacientes pediátricos son visibles en la RM con contraste. La causa más frecuente de SC en la edad pediátrica es la EC por microadenoma hipofisario productor de ACTH, y los macroadenomas son extremadamente infrecuentes. La tasa de curación de éstos oscila entre el 83 y el 91% para los microadenomas y descende al 25-73% para los macroadenomas. En cuanto a los criterios de curación, siguen siendo controvertidos, así como el establecimiento de las cifras y puntos de corte, pero se relacionan con la remisión de niveles de cortisol plasmático < 5-7 µg/dL y ACTH < 10 ng/L poscirugía y dentro de las primeras semanas; normalización del ritmo circadiano, supresión con 2 mg de dexametasona y ausencia de respuesta tras estímulo con CRH o ADH, así como la dependencia de corticoides exógenos menor de seis meses.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Albani A, Theodoropoulou M, Reincke M. Genetics of Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf) 2018; 88: 3-12.
2. Storr HL, Savage MO. Management of endocrine disease: Paediatric Cushing's disease. Eur J Endocrinol 2015; 173: R35-45.
3. Stratakis CA. Diagnosis and clinical genetics of cushing syndrome in pediatrics. Endocrinol Metab Clin North Am 2016; 45: 311-28.

Mutación del gen *THRβ* y fenotipos distintos en la misma familia

Mutation of the *THRβ* gene and different phenotypes in the same family

María Sanz Fernández, Marina Mora Sitja, Amparo Rodríguez Sánchez

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España)

Introducción

La resistencia a la hormona tiroidea (RTH β) es un trastorno genético raro caracterizado por una respuesta alterada del tejido diana a la acción de la hormona tiroidea.

Es una enfermedad genética autosómica dominante o recesiva causada por la mutación del gen del receptor de la hormona tiroidea β (*THRβ*) o del gen del receptor de la hormona tiroidea α (*THRα*). Fue descrito por primera vez en 1967¹. Su incidencia es de aproximadamente 1:40.000-1:50.000^{2,3}.

El perfil bioquímico característico es el de niveles séricos elevados de hormonas tiroideas (T_4 libre y T_3 libre) en ausencia de supresión de tirotrópina (tirotrópina normal o elevada). La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético-molecular de *THRβ*, localizado en el cromosoma 3.

Aunque la mayoría de los individuos se consideran clínicamente eutiroides, existe variabilidad en la manifestación fenotípica entre los individuos que albergan diferentes mutaciones en *THRβ* y entre los tipos de tejidos del mismo individuo, según el grado de resistencia en los tejidos debido a la expresión diferencial de la proteína TR β mutante. Las manifestaciones clínicas de la RTH- β varían desde el hipertiroidismo hasta el hipotiroidismo o el bocio simple. Alrededor del 65-95% de los pacientes con RTH- β presentan bocio. Otros síntomas incluyen taquicardia sinusal, trastornos del aprendizaje con retraso escolar, alteraciones del lenguaje, trastorno por déficit de atención/hipe-

ractividad, retraso del desarrollo, talla baja, retraso del crecimiento, caída del cabello, e infecciones repetidas de oído, nariz y garganta⁴.

La mayoría de los pacientes no requiere tratamiento. Para los pacientes con hipotiroidismo, puede considerarse el uso de T_3 y T_4 ⁵; y para los pacientes con taquicardia, el tratamiento con betabloqueantes. En los casos con tirotoxicosis evidente, el derivado acético de la T_3 (TRIAC) podría ser eficaz^{6,7}. No existen directrices ni consenso de expertos sobre el tratamiento del síndrome de resistencia a hormonas tiroideas acompañado de otras enfermedades, por lo que es necesario seguir investigando.

1. Motivo de consulta

Niño remitido a los 2 años y 5 meses por retraso ponderostatural.

2. Antecedentes familiares

Madre con bocio con nódulos tiroideos. Antecedentes de mal rendimiento escolar. Talla de 162,5 cm. Menarquia a los 15 años. Abuela materna, dos hermanas de abuela materna y una tía materna en tratamiento con levotiroxina.

Padre sano, talla de 168 cm.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado con amenaza de parto en la semana 27. Parto por fórceps. EG: 37 semanas. Peso: 2.980 g (+0,17 DE); longitud: 49 cm (+0,26 DE); p. cefálico: 32,5 cm (-0,54 DE). Apgar 8-9. Desarrollo psicomotor: deambulación a los 17 meses.

Correspondencia:

María Sanz Fernández

E-mail: msanzfernandez@gmail.com

4. Exploración física

Peso: 10,9 kg (-2,03 DE); talla: 88 cm (-1,42 DE); IMC: 14 kg/m² (-1,74 DE). Tensión arterial y frecuencia cardíaca normales. Fenotipo normal. Sin bocio. Estadio Tanner I.

5. Exploraciones complementarias

- TSH: 2,59 mUI/L (0,55-4,78); T₄ libre: 3,2 ng/dL (0,8-1,8). Ante estos hallazgos se solicita nueva analítica, incluyendo T₃ y autoinmunidad tiroidea.
- TSH: 2,30 mUI/L; T₄ libre: 1,9 ng/dL; T₃ total: 255 ng/dL (80-160). Ac. antitiroideos negativos.
- TSH: 1,78 mUI/L; T₄ libre: 1,8 ng/dL; T₃ total: 231 ng/dL.
- TSH: 1,52 mUI/L; T₄ libre: 2,1 ng/dL; T₃ total: 230 ng/dL.
- Ecografía tiroidea normal.

6. Aproximación diagnóstica

Paciente con elevación de las hormonas tiroideas (T₄ libre y T₃) con cifras normales de TSH, sugiere resistencia a las hormonas tiroideas, por lo que se solicita estudio genético molecular del gen *THRβ* que objetiva mutación heterocigota M442V en el exón 10 del gen *THRβ* (c.A1609G), que confirma la sospecha diagnóstica de síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (estudio realizado en el INGEMM, Hospital Universitario La Paz).

7. Aproximación terapéutica

A los 5 años, el paciente presenta dificultades para mantener la concentración en el colegio asociadas a retraso en la lectoescritura. A los 6 años se le diagnostica trastorno por déficit de atención e hiperactividad y comienza con tratamiento. Sin embargo, es resistente a múltiples tratamientos indicados para este trastorno.

El cociente intelectual es normal y la RM craneal no muestra alteraciones hipofisarias o hipotalámicas.

8. Seguimiento de la evolución

Actualmente, el paciente tiene 14 años. Ha presentado un desarrollo pondoestatural normal (Figura 1). Está escolarizado en 2.º de la ESO, con regular rendimiento escolar y adaptación curricular. Sigue tratamiento con clorhidrato de guanfacina 1 mg al día.

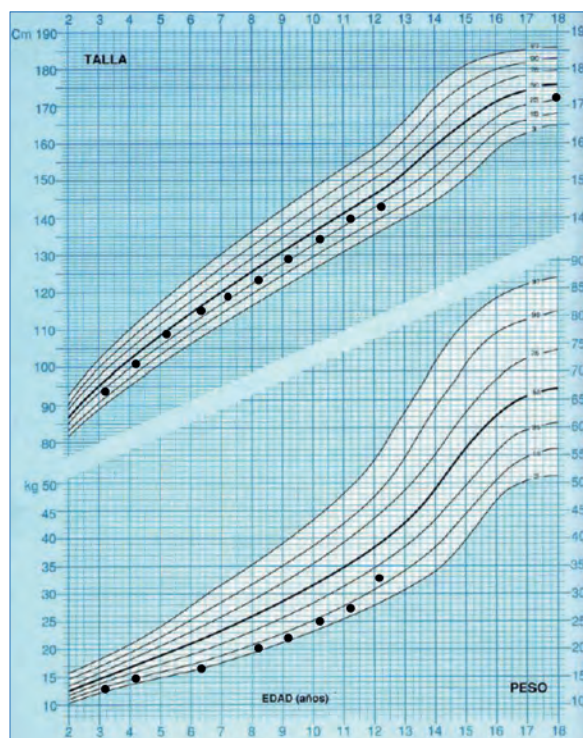


Figura 1. Curva pondoestatural del caso índice.

Tras confirmarse este caso índice, se realiza ampliación del estudio al resto de la familia (Figura 2). La abuela materna, la madre y dos hermanas de ésta, el hermano pequeño del paciente y un primo del paciente presentan elevación de las hormonas tiroideas con cifras normales de TSH, por lo que se cursa estudio genético molecular en estos familiares. El estudio genético objetiva la misma mutación que nuestro caso índice en estos seis familiares.

En la actualidad, los tres menores de edad de la familia afectos se encuentran en seguimiento en nuestra consulta. Pese a que presentan la misma mutación en gen *THRβ*, el fenotipo es diferente. En el caso índice predomina la clínica de déficit de atención y el mal rendimiento escolar; en cambio, su hermano de 9 años de edad presenta buen rendimiento escolar, aunque la familia refiere que es un niño nervioso. El primo de 15 años ha presentado mal rendimiento escolar en el último curso en relación con falta de interés y baja motivación, y no recibe ningún tratamiento farmacológico.

Conclusiones

El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas debe sospecharse en pacientes con aumento del nivel sérico de hormonas tiroideas, acompañado de una concentración normal o elevada de TSH. Los pacientes afectados requieren un tratamiento individualizado.

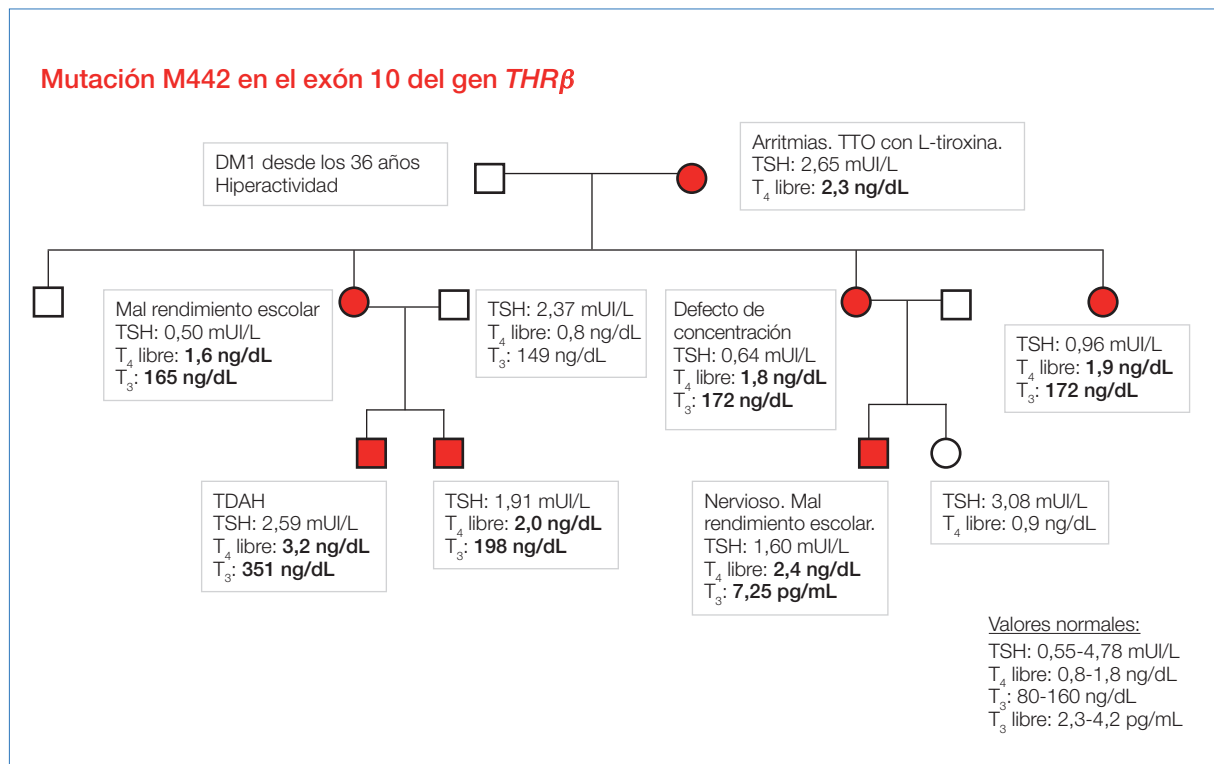


Figura 2. Genealogía de la familia portadora de la mutación M442 en el exón 10 del gen *THRβ*.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stuppled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab 1967; 99: 768-70.
2. Agrawal NK, Goyal R, Rastogi A, Naik D, Singh SK. Thyroid hormone resistance. Postgrad Med J 2008; 84: 473-7.
3. Wu SY, Sadow PM, Refetoff S, Weiss RE. Tissue responses to thyroid hormone in a kindred with resistance to thyroid hormone harboring a commonly occurring mutation in the thyroid hormone receptor beta gene (P453T). J Lab Clin Med 2005; 146: 85-94.
4. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. Rev Endocr Metab Disord 2000; 1: 97-108.
5. Forys-Dworniczak EA, Moran C, Kalina-Faska B. Resistance to thyroid hormone with a mutation of the thyroid β receptor gene in an eight-month-old infant - a case report. Endokrynol Pol 2019; 70: 124-30.
6. Sun H, Cao L, Zheng R, Xie S, Liu C.. Update on resistance to thyroid hormone syndrome β . Ital J Pediatr 2020; 46: 168.
7. Torre P, Bertoli M, Di Giovanni S, Scommegna S, Conte C, Novelli G, et al. Endocrine and neuropsychological assessment in a child with a novel mutation of thyroid hormone receptor: response to 12-month triiodothyroacetic acid (TRIAc) therapy. J Endocrinol Invest 2005; 28: 657-62.

Cuando el estancamiento pondoestatural esconde algo más

When weight-height stagnation is hiding something else

Ana Isabel Valladares Díaz¹, Aiza Carolina Hernández Villarroel¹, Estela Velasco²,
Celia Reig del Moral¹

¹ Servicio de Pediatría. Hospital General de Segovia (España)

² Servicio de Urología. Hospital General de Segovia (España)

1. Motivo de consulta

Paciente de 17 años en el momento actual, seguido en consultas externas de gastroenterología pediátrica desde los 2 años y medio de edad por estancamiento pondoestatural. Inicio de alimentación complementaria a los 5 meses y medio de edad sin ninguna incidencia. Come pocas cantidades, aunque sigue una alimentación variada y equilibrada. Presenta un hábito intestinal normal. Ha padecido infecciones de repetición (gastroenteritis y amigdalitis predominantemente), sin haber precisado tratamiento prolongado con corticoides.

2. Antecedentes familiares

Talla de la madre: 155,3 cm (–1,47 DE). Pubertad normal.

Talla del padre: 167,4 cm (–1,57 DE). Pubertad normal.

Talla diana: 167,8 cm (–1,5 DE). Hermana sana con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en la familia, resto sin interés.

3. Antecedentes personales

Embarazo y parto normales. Somatometría de recién nacido normal. Pruebas metabólicas y auditivas nor-

males. Período neonatal normal. Sin alergias conocidas. Vacunas según calendario. Adecuado desarrollo psicomotor. Infecciones de repetición en los primeros 2 años de vida.

4. Exploración física

A los 2 años y 6 meses:

- Peso: 10,6 kg (p2, –2,25 DE); talla: 84,5 cm (p<1, –2,77 DE); IMC: 14,85 kg/m² (p13, –1,15 DE). SC: 0,5 m². Talla diana: 167,8 cm (p7, –1,5 DE); y talla proyectada: 159,7 cm (con EO de 1,5 años).
- Exploración física y por aparatos normal, salvo escaso panículo adiposo. Fenotipo armónico.

5. Exploraciones complementarias

Se solicita estudio nutricional e inmunológico completo, así como cribado de enfermedad celíaca e hipotiroidismo, parasitosis y cuadros de malabsorción, con el único hallazgo de una discreta ferropenia. Cariotipo masculino normal (46,XY).

6. Aproximación diagnóstica

El paciente es diagnosticado de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, con componente de talla baja familiar, y ferropenia.

7. Aproximación terapéutica

Se inicia tratamiento con suplementos de hierro para la ferropenia.

Correspondencia:

Ana Isabel Valladares Díaz

E-mail: aivalladares@saludcastillayleon.es

8. Seguimiento de la evolución

Continúa seguimiento en consultas externas de gastroenterología con una frecuencia trimestral o bianual. Mantiene su curva ponderal por debajo del percentil 3 tanto para el peso como para la talla (Figura 1), con adecuada velocidad de crecimiento (en torno a 5,5-6 cm/año). A los 6 años de edad se solicita interconsulta a endocrinología pediátrica, completándose el estudio con factores de crecimiento (IGF-I en $-1,5$ DE e IGFBP-3 en $-0,5$ DE) y edad ósea (retrasada cuatro años). Se mantiene el mismo diagnóstico. Continúa comiendo pequeñas cantidades, pero variado, y refiriendo múltiples infecciones al año. Los estudios de función inmune, nutricional y hormonal son normales.

A los 11 años y 10 meses de edad disminuye la velocidad de crecimiento a 3 cm/año, lo que se interpreta como enlentecimiento peripuberal. Pesa 24,4 kg (p3, -2 DE), y tiene una talla de 130,7 cm (p<1, $-2,7$ DE) y un IMC de -1.54 DE, sin signos de desarrollo puberal.

A los 13 años y 9 meses de edad sufre un accidente fortuito en una atracción de feria, en la que un niño mayor que él cae sobre su costado izquierdo, y comienza con dolor en la fosa renal izquierda irradiado a la región inguinal, motivo por el cual acuden al servicio

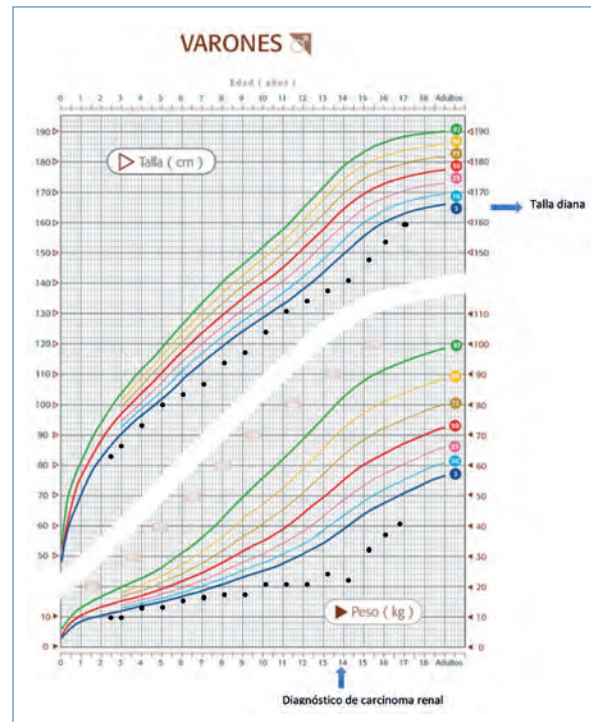


Figura 1. Desarrollo pondoestatural de nuestro paciente.

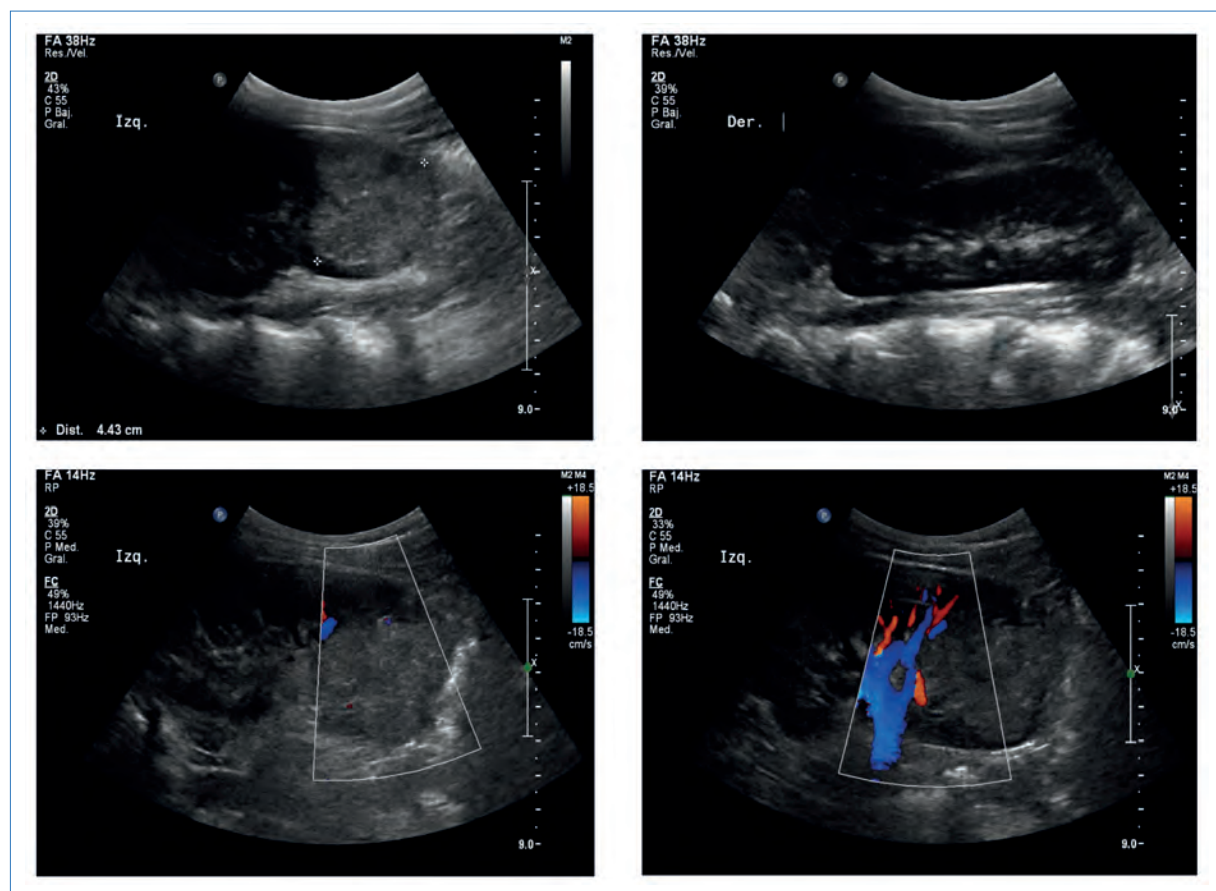


Figura 2. Ecografía abdominal: hematoma renal encapsulado de 4,4 cm en el polo inferior del riñón izquierdo.

de urgencias. Reinterrogando a la familia, no existen antecedentes de cólico nefrítico ni hipercalciuria en la familia.

En urgencias se cursa analítica completa (sin hallazgos significativos) y ecografía renal, en la que se objetiva una lesión hiperecogénica de 4 × 4 cm de bordes mal definidos en el polo inferior del riñón izquierdo, compatible con hematoma renal (Figura 2). Tras una valoración conjunta con el servicio de urología, se solicita uro-TAC (Figura 3) y se objetiva un riñón izquierdo discretamente aumentado de tamaño con una lesión heterogénea en el polo inferior de unos 5 cm de diámetro que realza de forma heterogénea tras la administración de contraste, sugerente de hematoma renal evolucionado. Se decide ingreso con observación y reposo absoluto. En controles ecográficos posteriores

la lesión se mantiene sin cambios. El paciente continúa refiriendo dolor y comienza con febrícula, y se inicia antibioterapia. A la semana del ingreso se realiza nuevo TAC en el cual persiste la misma lesión que presenta escaso componente graso, pudiendo ser compatible con angiomiolipoma, sin poder descartar otras posibilidades. Se decide completar el estudio mediante RM (lesión en el polo inferior del riñón izquierdo, hipointensa en T₁ y T₂ con una pequeña lesión hiperintensa y de 46 × 37 × 33 mm de tamaño; Figura 4) y remitir al paciente a un centro de referencia, donde se le realiza una nefrectomía izquierda por afectar la lesión al parénquima próximo al hilio renal.

Reingresó en nuestro centro 19 días después de la cirugía por dolor abdominal, sin objetivarse complicaciones posquirúrgicas en las pruebas realizadas. En el

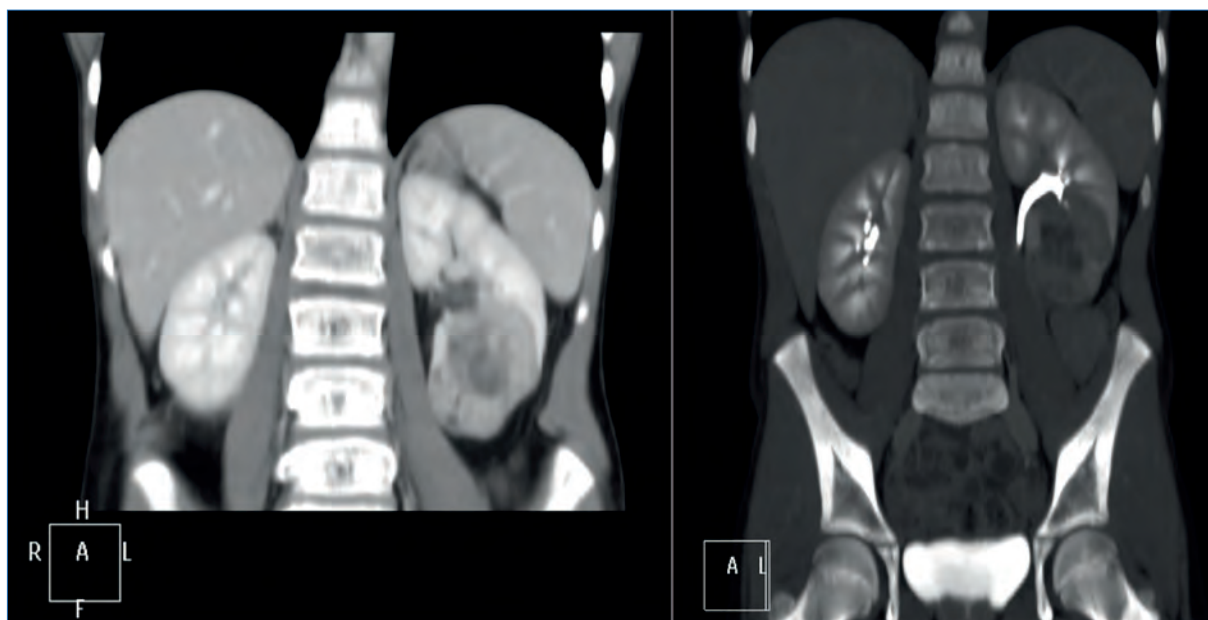


Figura 3. Uro-TAC con contraste; riñón izquierdo aumentado de tamaño en cuyo polo inferior se objetiva lesión heterogénea de 5 cm con realce de contraste.

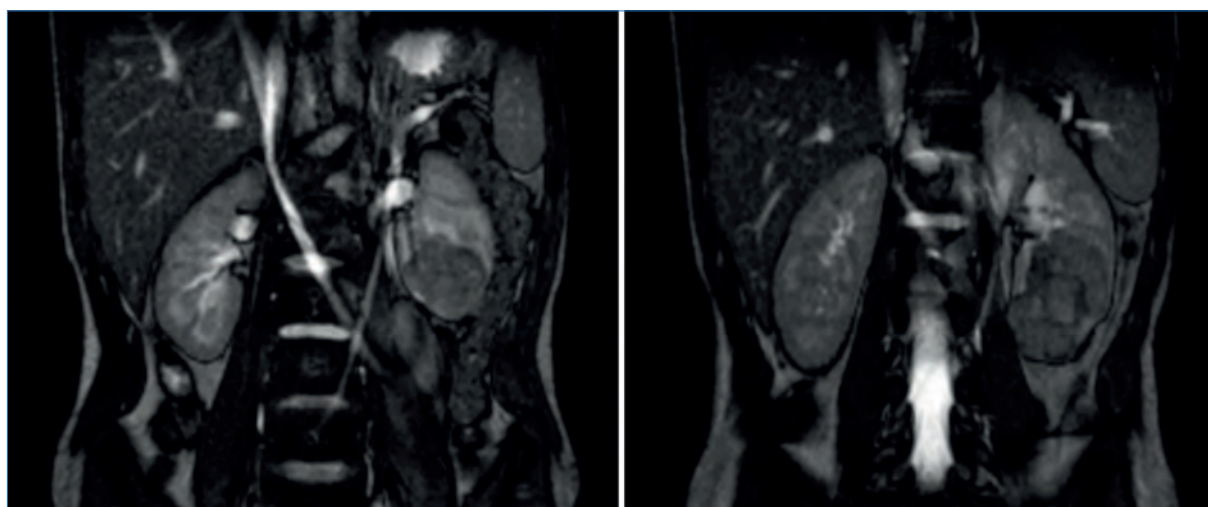


Figura 4. RM; tumoración septada y lobulada de 5 × 4 cm con contenido hemorrágico y escaso componente graso.

estudio anatomopatológico de la muestra se observó positividad nuclear para el anticuerpo TFE-3, siendo el diagnóstico definitivo adenocarcinoma renal asociado a translocación Xp 11.2 (Figura 5). El estudio de extensión fue negativo.

Comenzó la pubertad a los 15 años y 2 meses de edad. Ha requerido suplementos de vitamina D y calcio por hipovitaminosis. En la actualidad, el paciente tiene 17 años y 9 meses de edad; pesa 40,95 kg ($p < 1$, $-2,5$ DE), mide 162,6 cm ($p3$, -2 DE), tiene un IMC de 13,49 kg/m² ($p2$, $-2,09$ DE) y su velocidad de crecimiento es de 5 cm/año. La última edad ósea realizada corresponde a los 14,5 años. Tiene un estadio de Tanner A3P5 con testes de 12 cm³ bilateral y ha alcanzado su talla diana. Continúa revisiones en el centro de referencia y en nuestra consulta de endocrinología, sin haberse objetivado recidivas de su enfermedad de base.

Comentarios

El retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo corresponde a un cuadro frecuente en la edad pediátrica en el cual se puede observar una disminución de la velocidad de crecimiento durante la infancia (especialmente en los primeros años de vida), pero con un retraso mayor que se evidencia durante la adolescencia. Es una situación más frecuente en varones (como en el caso de nuestro paciente), y pueden existir antecedentes de pubertades tardías en la familia y retraso en la aparición de caracteres sexuales secundarios. Estos pacientes suelen comenzar su desarrollo puberal en torno a los 13-14 años (en el caso del varón), evidenciando una tendencia a un crecimiento insuficiente durante este período. Habitualmente, la maduración ósea presenta un retraso moderado. Una vez que comienza el desarrollo puberal, la maduración ósea se acelera y aumenta también la velocidad de crecimiento, por lo que la talla final tiende a concor-

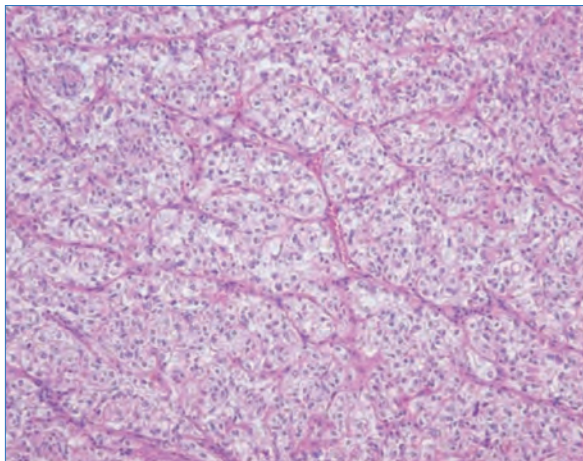


Figura 5. Anatomía patológica de un adenocarcinoma renal con translocación Xp 11.2.

dar con la talla diana que les corresponde. Además, es imprescindible estudiar la presencia de alguna otra patología que pueda perjudicar la ganancia de peso y talla. Ello justifica el control de su evolución clínica y, en caso de desarrollo lento, un estudio completo. Además, existen pacientes con un cuadro combinado de talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, como en el caso que presentamos, que pueden mostrar una velocidad de crecimiento más lenta durante la preadolescencia, y es necesario realizar un estudio mucho más exhaustivo en este tipo de paciente, sin olvidarnos de descartar una patología orgánica y teniendo siempre presente la posibilidad de que pueda tratarse de alguna patología oncológica, aunque no sea la causa más habitual.

El riñón pediátrico es un sitio frecuente de tumores que presentan alteraciones cromosómicas características. El más frecuente es el tumor de Wilms, asociado a los *loci* 11p13 y 11p15. Otras neoplasias con alteraciones cromosómicas, como los carcinomas renales, son mucho menos frecuentes en la edad pediátrica (entre el 1,8 y el 6,3% de los tumores renales malignos), y los dos tipos más importantes son la t(X;1) y la t(X;17). La edad media en el diagnóstico es de 10 años y se manifiestan con dolor abdominal, hematuria o masa palpable, y es infrecuente encontrar los tres síntomas simultáneamente. No debemos olvidar que cualquier neoplasia puede producir estancamiento pondoestatural como síntoma general, como en el caso de nuestro paciente. El estadio tumoral es el factor pronóstico más importante. Hace aproximadamente 10 años se identificó un grupo de carcinomas que incluían la translocación Xp11.2. Esta zona cromosómica incluye el gen *TFE3*, que codifica un factor de transcripción. Se cree que las translocaciones en esta zona hacen que este gen se combine con otros promotores de genes, y es un evento de transformación oncogénica en estos tumores, que en ocasiones son llamados 'carcinomas con translocación Xp11' (*Xp11-translocation carcinomas*). Los dos tipos más importantes que caracterizan a este grupo de adenocarcinomas son t(X;1) y t(X;17). Estas dos translocaciones originan dos transcritos de fusión diferentes: PRCC-*TFE3* y ASPL-*TFE3*. Otras anomalías cromosómicas que afectan a la región Xp11.2 incluyen t(X;1) (p11.2;p34), e inv (X9) (p11.2;q12), ambas relacionadas con carcinomas papilares con variantes de *splicing* de los genes *PSF* y *NonO* (Figura 6).

Las alteraciones citogenéticas relacionadas con carcinomas pueden detectarse por medio del cariotipo convencional, FISH y/o RT-PCR. A través de la inmunohistoquímica puede detectarse la expresión nuclear de *TFE3* en tumores que tienen la translocación p11.2, permitiendo estudios que utilizan tejido incluido en parafina. El tratamiento consiste en cirugía (nefrectomía total o parcial según el tamaño tumoral y las estructuras afectadas), asociada o no a otro tipo de

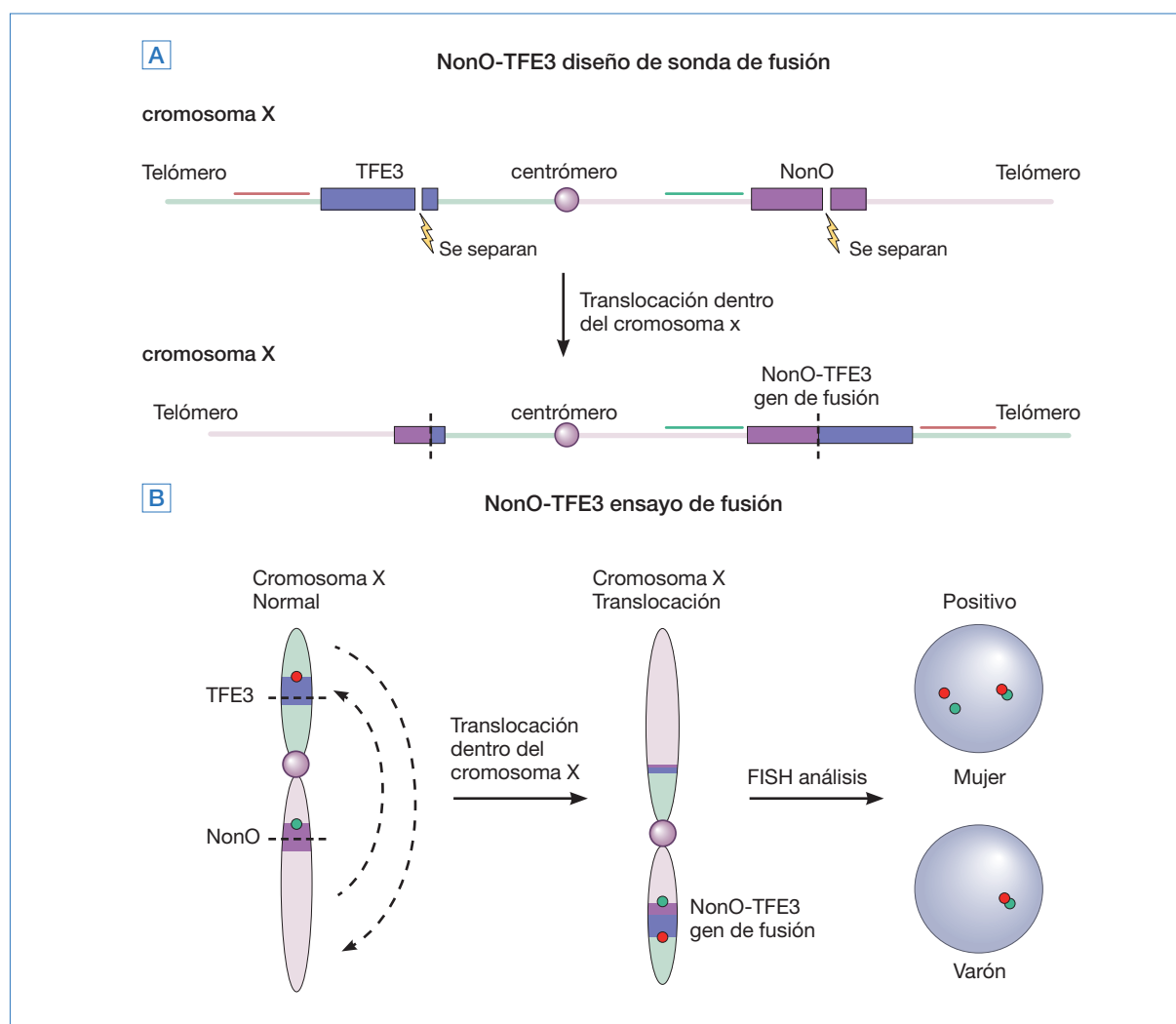


Figura 6. Ejemplo de translocación del gen *TFE3* con *NonO*.

terapias (quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia) en función del tipo y el estadio tumorales.

Conflictos de intereses

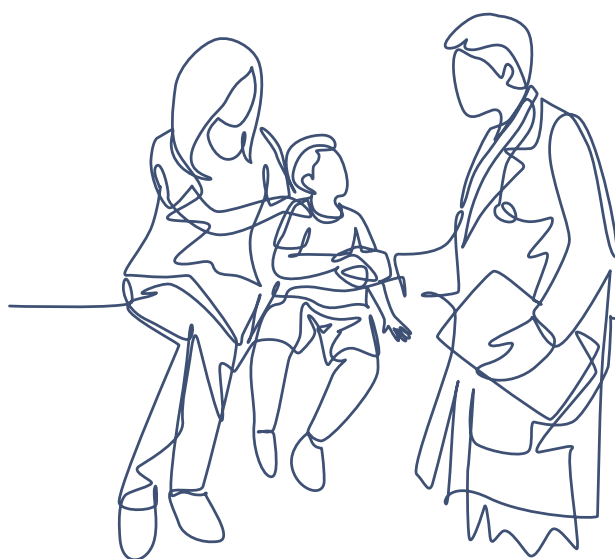
Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología Pediátrica. Guerrero-Fernández, J; González Casado, I.
2. Guerrero-Fernández J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J, eds. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 6 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018.



CASOS
CLÍNICOS
2020

PRIMER PREMIO

Síndrome de enanismo primordial con microcefalia y disfunción endocrina múltiple (SSMED) debido a mutación en doble heterocigosis en el gen *XRCC4*

Primordial dwarfism syndrome with microcephaly and multiple endocrine dysfunction (SSMED) due to a double heterozygous mutation in the *XRCC4* gene

Marta Vara Callau, Marta Ferrer Lozano, Antonio de Arriba Muñoz, José Ignacio Perales Martínez, Álvaro Navarro Villanueva, María Teresa García Castellanos

Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

Introducción

La diabetes mellitus de tipo 2 es un cuadro poco frecuente en la población infantil. Cuando se asocia a un fenotipo dismórfico y otras alteraciones endocrinológicas, se ha de pensar en un origen sindrómico. La secuenciación masiva mediante exoma supone una herramienta fundamental para llegar al diagnóstico. Presentamos dos hermanos recientemente diagnosticados de Síndrome de enanismo primordial con microcefalia y disfunción endocrina múltiple (SSMED; *Short Stature, Microcephaly and Endocrine Dysfunction*). Se trata de un síndrome genético de herencia autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen *XRCC4*. Son escasos los pacientes afectados de SSMED descritos en la bibliografía; este síndrome, también denominado enanismo primordial microcefálico-resistencia a la insulina, asocia hipoprecimiento pre- y posnatal, microcefalia congénita y otras alteraciones endocrinas, incluyendo hipogonadismo hipergonadótropo, bocio multinodular y diabetes mellitus. En la evolución se ha descrito una alta predisposición a tumores y una tendencia a desarrollar ataxia progresiva.

1. Motivo de consulta

Se trata de un varón de 11 años remitido desde un centro privado por sospecha de inicio diabético con

glucemia basal de 162 mg/dL (VN: 60-100); HbA1c, 9% (VN: 4,6-5,8); y cifras de hasta 387 mg/dL en el perfil glucémico. Refiere polidipsia con poliuria, nicturia y polifagia de un mes de evolución, sin pérdida de peso.

2. Antecedentes familiares

Es el segundo hijo de padres sanos no consanguíneos. La talla paterna es de 180 cm y la materna de 154 cm, y su talla genética es de 173,5 cm.

Antecedente de diabetes mellitus de tipo 2 en la abuela paterna, y tiroiditis y bocio multinodular en la abuela materna.

3. Antecedentes personales

Pequeño para la edad gestacional, con un peso de recién nacido de 2.000 g (-3,08 DE) en la semana 38 de edad gestacional, una longitud de 45 cm (-3,06 DE) y un perímetro cefálico de 31,5 cm (-2,83 DE).

Fue intervenido de criptorquidia bilateral a la edad de 5 años y 5 meses. Se realizó orquidopexia bilateral y se objetivó en la ecografía testículos atróficos situados en el canal inguinal, resultando el cariotipo 46,XY. Desarrollo pondoestatural en percentiles 3-10 hasta los 4 años, posteriormente talla en el percentil 50 y sobrepeso progresivo con IMC en el p90-97.

Desde aproximadamente nueve meses, antes de la primera visita, refieren la progresiva aparición y creci-

Correspondencia:

Marta Vara Callau

E-mail: mvara@salud.aragon.es

miento de un bultoma cervical que no ocasionaba síntomas compresivos ni clínica de enfermedad tiroidea.

4. Exploración física

A la edad de 11 años y 2 meses se objetiva una talla de 146 cm (+0,04 DE), peso de 52,3 kg (+1,53 DE), perímetro cefálico de 50,5 cm (-2,89 DE) e IMC de 24,54 kg/m² (+2,16 DE). No se palpan los testículos en la bolsa escrotal, el pene está en un estadio II de Tanner y presenta vello suprapúbico. Destaca el fenotipo dismórfico del paciente con microcefalia, hipotelorismo, ojos hundidos, nariz ganchuda, presencia de una marcada *acantosis nigricans* en el cuello y los nudillos y una voluminosa tumoración cervical a nivel del lóbulo tiroideo derecho. La maduración ósea se encuentra muy acelerada, con una edad ósea de 15 años y pronóstico de talla, según el método de Bayley-Pinneau, de 152,4 cm, muy inferior a la talla genética.

5. Exploraciones complementarias

La analítica muestra una glucosa de 377 mg/dL con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) del 10,4% sin cetosis y una alteración en los perfiles lipídico y hepático; triglicéridos, 203 mg/dL (VN: 30-175); colesterol total, 194 mg/dL (VN: 120-220); HDL, 37 mg/dL (VN: >40); LDL, 116 mg/dL (VN: 0-150); GOT, 145 U/L (VN: 0-50); GPT, 135 U/L (VN: 0-50); y GGT, 140 U/L (VN: 3-22). En el estudio hormonal se encuentra una insulina muy elevada, de 154,5 mUI/mL (VN: 2-14), al igual que el péptido C, 10,81 ng/mL (VN: 0,78-5,19), y los anticuerpos resultan negativos, anti-GAD 5,88 U/mL (VN: < 17), con lo que se filia de diabetes mellitus de tipo 2 por insulinoresistencia. Presenta una tiroglobulina elevada de 220,26 ng/mL (VN: 1,5-35) con función tiroidea normal (TSH), 3,28 mUI/mL (VN: 0,38-5,33); T₄L, 0,87 ng/dL (VN: 0,58-1,64); y anticuerpos antitiroideos negativos; antitiroglobulina < 0,9 U/mL (VN: 0-4); y antiperoxidasa 2,3 U/mL (VN: 0-9).

Calcitonina, 0,51 pg/mL (VN: 8,31-14,3), y marcadores tumorales negativos: AFP, 2,6 ng/mL (VN: 0-15); y CEA, 3,1 ng/mL (VN: 0-3). Las gonadotropinas hipofisarias presentan valores elevados; LH, 17,87 mUI/mL (VN: 1,26-10,05); FSH, 45,86 mUI/mL (VN: 1,27-19,06); testosterona, 0,68 ng/mL (VN: 1,75-7,81); y la inhibina B-dimérica < 3 pg/mL; compatible con hipogonadismo hipergonadótropo. Los factores de crecimiento presentan valores normales de IGF-I e IGFBP-3.

La ecografía de cuello muestra un nódulo sólido, bien delimitado, de ecoestructura heterogénea, con alguna formación quística, dependiente del lóbulo tiroideo derecho con medidas 42 × 34,5 × 31 mm, con señal Doppler color interna. La gammagrafía tiroidea detecta que se trata de un nódulo único frío derecho.

La resonancia magnética nuclear cervical confirma la existencia de un voluminoso nódulo sólido heterogéneo localizado en el lóbulo tiroideo derecho, que desplaza la tráquea, el resto de la glándula tiroidea y el esófago hacia el lado izquierdo, sin afectación ganglionar. La radiografía de tórax es normal. En la ecografía de abdomen aparece un hígado de tamaño normal, hiperecogénico y de aspecto esteatósico. En la ecografía escrotal aparece un testículo derecho en el conducto inguinal de 20 × 9,8 × 5,7 mm y uno izquierdo, también en el conducto inguinal, de 15 × 6,7 mm y de aspecto atrófico con presencia de microcalcificaciones.

Se realiza una primera punción-aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo tiroideo, y la citología resulta indeterminada por ausencia de células foliculares, categoría I según la clasificación BETHESDA.

6. Aproximación diagnóstica

Diabetes mellitus de tipo 2 por insulinoresistencia con posible hipogonadismo hipergonadótropo y nódulo frío en el lóbulo tiroideo derecho.

7. Aproximación terapéutica

Inicialmente, al paciente se le instaura dieta por raciones de hidratos de carbono y terapia de múltiples dosis de insulina en régimen basal-bolo con insulina glargina y bolo de insulina lispro, necesitando una dosis hasta de 1,1 U/kg/día para lograr los objetivos glucémicos.

Caso 2 y padres

Durante el ingreso recibe la visita de su hermana de 12 años, con la que guarda una sorprendente parecido fenotípico, por lo que se solicita la realización de una glucemia basal y una hemoglobina glicosilada (HbA1c), que resultaron de 166 mg/dL y el 7,1%, respectivamente.

Entre los antecedentes de la hermana destaca el haber sido también pequeña para la edad gestacional, con la siguiente antropometría neonatal: peso de recién nacida de 1.740 g (-3,02 DE) en la semana 37 de edad gestacional, longitud de 42 cm (-3,92 DE) y perímetro cefálico de 29,5 cm (-4,42 DE). Desarrollo estatural en el percentil 3 con pubertad adelantada y menarquia a los 10 años de edad, con ciclos irregulares en la actualidad. En la exploración actual presenta talla baja de 140,3 cm (-2,33 DE), peso de 50 kg (+0,26 DE), IMC de 25,4 kg/m² (+1,75 DE), notable microcefalia con perímetro cefálico de 49 cm (-4,01 DE) y leve *acantosis* en el cuello. El desarrollo puberal está en estadio III de Tanner con edad ósea actual de 15 años y 6 meses, lo que le confiere un pobre pro-

nóstico de crecimiento, con una talla final estimada en 141,7 cm.

Se completó el estudio inicial de la paciente con la realización de una curva de sobrecarga oral de glucosa en la que presentó una glucemia máxima de 305 mg/dL a las dos horas con una insulina de 161 mUI/mL, permitiendo el diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 2, y se inició tratamiento con metformina, dieta y ejercicio, con buena respuesta. El perfil lipídico, hepático y el resto del estudio hormonal (valores basales de FSH y LH, TSH, T₄, cortisol, ACTH, IGF-I e IGFBP-3) mostraron valores dentro de la normalidad.

A los progenitores se les realizó también una determinación de hemoglobina glicosilada; madre, HbA1c, 6%, y padre, HbA1c 5%, y se solicitó estudio genético (exoma trío) ante la sospecha de cuadro sindrómico de origen genético con patrón de herencia autosómico recesivo.

8. Seguimiento de la evolución

En cuanto a la evolución clínica del caso 1, ha seguido controles frecuentes con realización de perfiles glucémicos y monitorización *flash* de la glucosa, y se ha objetivado un progresivo descenso de las necesidades de insulina exógena desde las 1,1 U/kg/día iniciales a las 0,15 U/kg/día actuales, así como una excelente respuesta al tratamiento con metformina. Se ha podido retirar la insulina rápida y actualmente lleva insulina glargina 9 U y metformina 850 mg/día. La HbA1c a los tres meses del diagnóstico es del 5,9%. También se ha objetivado la normalización del perfil lipídico y la disminución de las transaminasas. Además, se le ha realizado un cociente de desarrollo con la escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC) y se ha obtenido un CI total de 74 puntos, lo que sitúa su desarrollo intelectual por debajo de la media de los niños de su edad (-2,8 DE).

En lo referente al nódulo tiroideo, la repetición de la PAAF mostró una citología compatible con un carcinoma papilar de tiroides (BETHESDA VI), con un estudio de extensión que no mostraba la presencia de afectación ganglionar, aunque se identificaban unos pequeños nódulos pulmonares en la TAC torácica no sugestivos de metástasis.

Se realizó tiroidectomía total tras suplementación con vitamina D por niveles insuficientes (18,5 ng/mL; VN: 30-100).

Tras la realización de la intervención, el paciente precisa tratamiento sustitutivo con tiroxina exógena con una dosis actual de 125 µg/día y suplementación de calcio y vitamina D por el hipoparatiroidismo yatrógeno.

La anatomía patológica de la pieza quirúrgica mostró un carcinoma papilar bifocal de 43 × 41 mm sin invasión linfática ni perineural, con márgenes quirúrgicos libres.

El resultado de la secuenciación masiva del exoma completo de ambos casos y los progenitores ha determinado la presencia de las siguientes dos mutaciones en el gen *XRCC4* presentes en heterocigosis compuesta, c.25del p.(His9Thrfs*8) heredada de la madre y c.639-9T>A p.(?) heredada del padre, lo que se asocia con un patrón de herencia autosómico recesivo al síndrome de enanismo primordial microcefálico-resistencia a la insulina (MIM 616541).

Comentarios

El síndrome SSMED se engloba en el grupo de enanismos primordiales, cuadros de gran heterogeneidad clínica con afectación muy grave del crecimiento pre- y posnatal, microcefalia y rasgos dismórficos faciales comunes. En este grupo se incluyen, entre otros, el síndrome de Seckel, el enanismo primordial osteodisplásico microcefálico POMD I y II, y el síndrome de Meier-Gorlin¹. Las comorbilidades de estos cuadros son numerosas; son frecuentes la insulinoresistencia, el fallo gonadal primario y el retraso cognitivo².

Este cuadro ha sido descrito recientemente, los primeros casos fueron publicados en la bibliografía científica en el año 2015. El síndrome SSMED se debe fundamentalmente a mutaciones en homocigosis en el gen *XRCC4*³. Este gen, situado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q14.2), está implicado en los procesos de reparación del ADN dañado mediante el mecanismo NHEJ (*non homologous end-joining*)^{3,4}. La afectación de esta vía de reparación del ADN produce una disminución de la proliferación de los fibroblastos, un aumento de la apoptosis, afectación de la neurogenia y aumento de la sensibilidad a las radiaciones ionizantes y otros agentes cancerígenos, lo que explicaría el fallo de crecimiento, la microcefalia y la predisposición a padecer tumores que presentan estos pacientes^{2,5}.

El retraso de crecimiento y la microcefalia se manifiestan ya en la época prenatal, y estos niños son pequeños para la edad gestacional, con un peso, longitud y perímetro cefálico inferiores a -2 DE, como sucede en los casos referidos. El fallo de crecimiento se hace más evidente en la infancia y la talla final se encuentra habitualmente entre -4 y -7 DE para la población de referencia. La afectación de la neurogenia condiciona la microcefalia y el desarrollo cognitivo suele estar afectado, aunque en grado muy variable. En adultos se han descrito casos de afectación neurológica progresiva con ataxia, piramidismo y deterioro cognitivo^{6,7}. Las comorbilidades endocrinológicas son múltiples, y las más frecuentes son el hipogonadismo hipergonadotrópico, el bocio multinodular y la insulino-

resistencia con aparición precoz de síndrome metabólico.

El hipogonadismo hipergonadótropo es común en los enanismos primordiales y denota la gran sensibilidad del tejido gonadal a los defectos en las vías de reparación del ADN⁴. Puede manifestarse desde el período neonatal con criptorquidia y atrofia testicular, como el caso de nuestro paciente varón, y precisa tratamiento hormonal sustitutivo para la inducción de la pubertad y el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios en el adulto.

Al igual que en otros cuadros de enanismo primordial, como los MOPD II, estos pacientes desarrollan un cuadro precoz de insulinoresistencia que aparece ya durante la infancia y se manifiesta con *acantosis nigricans*, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (prediabetes o diabetes mellitus de tipo 2), dislipidemia, hipertransaminasemia y esteatosis hepática.

Está aumentada la predisposición a tumores, y se ha descrito en estos pacientes la aparición de tumores de tiroides, tumores estromales de tracto digestivo (GIST)⁴ y linfomas. Los defectos funcionales en NHEJ predisponen a reordenamientos genómicos y a translocaciones cromosómicas, con aumento del riesgo de tumorigenesis. Estos pacientes son más sensibles a la acción de las radiaciones ionizantes, aunque no a la radiación ultravioleta, por lo que se debe limitar la exposición a rayos X en la medida de lo posible^{4,5,7}.

A diferencia de otros síndromes de enanismo primordial, como los debidos a mutaciones en *LIG4*, no se ha descrito inmunodeficiencia clínica en los pacientes afectados de SSMED^{2,4-6}; sin embargo, se conoce que la vía de reparación del ADN NHEJ está implicada en la maduración de los linfocitos T y B⁴. En algunos pacientes se ha descrito linfopenia e hipogammaglobulinemia sin traducción clínica, así como pancitopenia por disfunción de la médula ósea⁴.

La mayoría de los casos publicados proceden de familias con antecedentes de consanguinidad y presentan mutaciones en homocigosis. En nuestros pacientes se halló una heterocigosis compuesta, con una mutación heredada de la madre categorizada como variante patógena y otra heredada del padre identificada hasta ahora como variante de significado incierto (VUS); categorización genética que podría cambiar si se describen nuevos casos con este cambio y un fenotipo similar.

En conclusión, presentamos dos casos clínicos de una rara entidad recientemente descrita, en dos hermanos cuyos signos guía fueron la talla baja pre- y posnatal, el fenotipo dismórfico y la insulinoresistencia. El exoma ha posibilitado llegar al diagnóstico genético de estos pacientes, en los que el seguimiento clínico incluirá el cribado de la aparición de tumores,

y la afectación endocrinológica, inmunológica y neurológica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Klingseisen A, Jackson AP. Mechanisms and pathways of growth failure in primordial dwarfism. *Genes Dev* 2011 ;25: 2011-24.
2. De Bruin C, Mericq V, Andrew SF, van Duyvenvoorde HA, Verkaik NS, Losekoot M, et al. An *XRCC4* splice mutation associated with severe short stature, gonadal failure, and early-onset metabolic syndrome. *J Clin Endocr Metab* 2015; 100: E789-98.
3. Shaheen R, Faqeih E, Ansari S, Abdel-Salam G, Al-Hassnan ZN, Al-Shidi T, et al. Genomic analysis of primordial dwarfism reveals novel disease genes. *Genome Res* 2014; 24: 291-9.
4. Rosin N, Elcioglu NH, Beleggia F, Isguven P, Altmüller J, Thiele H, et al. Mutations in *XRCC4* cause primary microcephaly, short stature and increased genomic instability. *Hum Molec Genet* 2015; 24: 3708-17.
5. Murray JE, van der Burg M, Ijspeert H, Carroll P, Wu Q, Ochi T, et al. Mutations in the NHEJ component *XRCC4* cause primordial dwarfism. *Am J Hum Genet* 2015; 96: 412-24.
6. Bee L, Nasca A, Zanolini A, Cendron F, d'Adamo P, Costa R, et al. A nonsense mutation of human *XRCC4* is associated with adult-onset progressive encephalocardiomyopathy. *Molec Med*, 2015; 7: 918-29.
7. Guo C, Nakazawa Y, Woodbine L, Bjorkman A, Shimada M, Fawcett H, et al. *XRCC4* deficiency in human subjects causes a marked neurological phenotype but no overt immunodeficiency. *J Allergy Clin Immun* 2015; 136: 1007-17.

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

Infant with hypergrowth and thyroid dysfunction: what should we think about?

Andrea Bailén Vergara, Nuria Espinosa Seguí

Servicio de Pediatría. Sección de Endocrinología y Cardiología Pediátrica. Hospital Vega Baja de Orihuela. Alicante (España)

1. Motivo de consulta

Escolar de 6 años que es remitida a consulta a los 9 meses por ganancia pondoestatural excesiva y alteración tiroidea (TSH, 14,1 mUI/L; y T_4 libre, 0,92 ng/dL).

2. Antecedentes familiares

Madre de 36 años sana, G2A1V1. Talla, 168 cm; y peso, 95 kg. Padre de 41 años sano; talla, 190 cm. No tiene hermanos.

3. Antecedentes personales

Embarazo y parto a término sin incidencias, con peso en el nacimiento de 3.650 g e ingreso por ictericia neonatal para fototerapia. El cribado neonatal de hipotiroidismo congénito resultó negativo (TSH en papel de filtro: 4,03 mUI/L). Presentó posteriormente episodios de bronquitis de repetición en época de lactante.

4. Exploración física

En la exploración física destaca un peso de 14,8 kg (+4,6 DE), una talla de 78 cm (+3 DE) (Figura 1) y un IMC de 24,3 kg/m² (+4,4 DE). Asocia además retraso psicomotor, desviación de la mirada a la derecha de forma bilateral con nistagmo de fijación y facies redonda con plagiocefalia postural. Presenta Tanner I (S1, P1, sin axilarquia), sin otros hallazgos en la exploración.

Correspondencia:

Andrea Bailén Vergara

E-mail: andreabailenvergara@hotmail.com

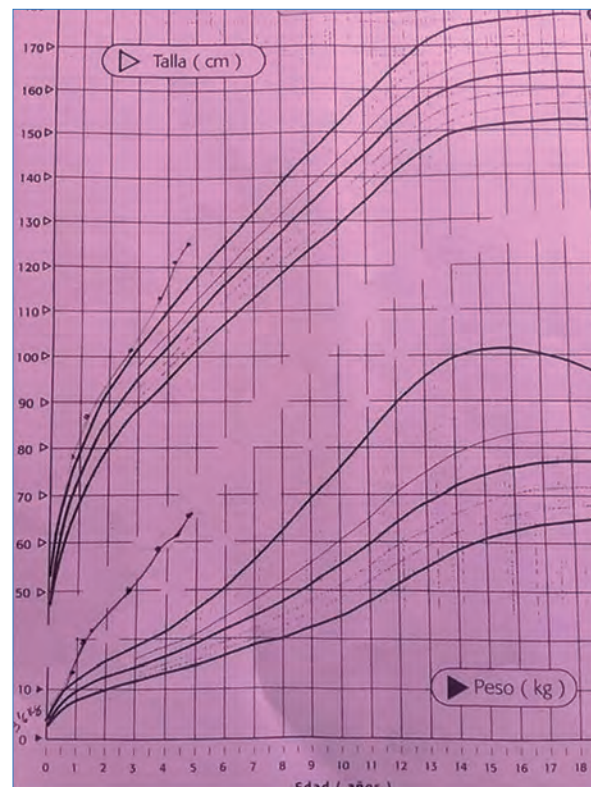


Figura 1. Gráfica de talla y peso.

5. Exploraciones complementarias

Ante los hallazgos clinicoanalíticos descritos, se remite a consulta de neuropediatría y se realiza analítica completa de sangre: TSH, 18 mUI/L; T_4 libre, normal; anticuerpos anti-TPO negativos; hormonas hipofisarias normales; hemograma y bioquímica sin alteraciones. Orina con yoduria normal y cortisol libre urinario normal. Se solicitan pruebas complementarias de

imagen; ecografía tiroidea sin hallazgos patológicos, gammagrafía tiroidea con tiroides de tamaño, posición y morfología normal con captación global normal y homogénea, edad ósea adelantada seis meses respecto a la cronológica con braquidactilia del cuarto dedo, potenciales evocados auditivos de tronco normales y resonancia magnética cerebral normal.

Se inicia tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea y se solicita, además, estudio genético de dishormonogenia que posteriormente resulta sin alteraciones.

Desde consulta de neuropediatría se amplía estudio solicitando cariotipo y CGH-array que resultan normales, y estudio de Beckwith-Wiedemann y síndrome de MOMO negativos.

Posteriormente, tras estudio inicial y tratamiento sustitutivo iniciado a los 10 meses de vida, presenta controles seriados con normalidad en la función tiroidea.

Se pierde el seguimiento de esta paciente a los 2 años de vida y se reanuda a los 5 años, cuando la paciente presenta un fenotipo y una exploración física característicos –talla en +4,05 DE, peso en +5,49 DE e IMC de 28,6 kg/m² (+5,41 DE)– para su edad y sexo, con edad ósea adelantada seis meses con respecto a la edad cronológica. Asocia retraso mental, motor y de control de los esfínteres, facies redonda con raíz nasal

ancha y hundida, cuello corto, braquidactilia del cuarto dedo (Figura 2 y 3), hipoplasia dental, estrabismo/nistagmo/hipermetropía y obesidad troncular.

6. Aproximación diagnóstica

Estos hallazgos parecen sugestivos de pseudohipoparatiroidismo (PHP), por lo que se solicita analítica de sangre ampliada que objetiva: PTH, 1.890 pg/mL (VN: 20-70); calcio, 7,3 mg/dL (VN: 8,2-10); y fósforo, 9 mg/dL (VN 2,4-4,9), con fosfatasa alcalina, vitamina D 25-OH, vitamina D 1-25-OH normales para su edad y sexo; y se solicita también una nueva ecografía tiroidea, que resulta normal.

Ante dicha sospecha, se solicita estudio genético compatible, con mutación *de novo* responsable de un cambio en heterocigosis en el exón 9 del gen *GNAS* p.R231H (c. 692G>A), mutación patógena descrita y compatible con PHP IA con fenotipo de osteodistrofia de Albright (OHA). Se completa el estudio orientado a descartar malformaciones asociadas a PHP con TAC craneal donde se aprecian calcificaciones en los lóbulos frontal y parietal en la unión sustancia blanca-gris, así como de menor tamaño en los núcleos de la base izquierda del cráneo.

Se solicita también ecografía renal y serie ósea, que son normales.



Figura 2. Braquidactilia 4.º dedo del pie.



Figura 3. Braquidactilia 4.º dedo de la mano.

7. Aproximación terapéutica

Ante diagnóstico de PHP de tipo IA, fenotipo OHA, y debido a la resistencia a la PTH que presentan estos pacientes, que lleva a la aparición de hipocalcemia e hiperfosfatemia, la menor respuesta en la producción de AMPc en respuesta a la administración de PTH y la resistencia a otras hormonas que actúan a través de la proteína G (TSH, gonadotropinas, GHRH, glucagón, desmopresina), se asoció al tratamiento calcio, vitamina D y dieta baja en productos en fósforo.

Comentarios

El PHP comprende un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por insensibilidad de los órganos diana a la acción de la parathormona (PTH) como resultado de alteraciones en el receptor de PTH, en la subunidad α de la proteína G activadora (Gsa) o en el sistema de los segundos mensajeros¹. Los dos subtipos principales del PHP (IA y IB) se deben a mutaciones de inactivación en el gen *GNAS*, que codifica la Gsa. Se caracteriza por la presencia de hipocalcemia-hiperfosfatemia con PTH plasmática elevada en ausencia de una insuficiencia renal². El pseudohipoparatiroidismo es una entidad muy poco frecuente en la edad pediátrica, de ahí nuestro inte-

rés por la presentación de este caso, además de por la singularidad en su expresión clínica, al tratarse de una mutación *de novo* en el *locus* mencionado de una variante no descrita que se asocia con talla alta y anomalías oculares^{3,4}.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. López Úbeda M, Arriba Muñoz A, Guerrero Fernández J, Sánchez Holgado M. Hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo. En Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica 1 ed. Majadahonda: Ergon; 2018. p. 350-62.
2. Brandi ML. Genetics of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. J Endocrinol Invest 2011; 34: 27-34.
3. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: First International Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol 2018; 14: 476-500.
4. Martos-Moreno G, Lecumberri B, Pérez de Nanclores G. Implicaciones en pediatría del primer consenso internacional para el diagnóstico y asistencia a pacientes con pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas. Anal Pediatr (Barc) 2019; 90: 125.e1-e12.

Acrodisostosis con resistencia multihormonal por mutación en el gen *PRKAR1A*

Acrodysostosis with multihormone resistance due to *PRKAR1A* gene mutation

María Clemente León¹, Yhoana Lorena Gómez Báez¹, Guiomar Pérez de Nanclares²

¹ Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Vall d'Hebrón. Universidad Autónoma de Barcelona (España)

² Grupo de Investigación en Enfermedades Raras. Laboratorio de (Epi) Genética Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba. OSI Araba. Hospital Universitario Araba-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz (España)

Introducción

La acrodisostosis es una displasia ósea primaria, poco frecuente, caracterizada por disostosis periférica grave (talla baja y braquidactilia que afecta a los metacarpianos, metatarsianos y falanges), disostosis facial (rostro ancho, ojos ampliamente espaciados e hipoplasia maxilonasal) y, en ocasiones, retraso del desarrollo. Por lo general, también se observa maduración esquelética avanzada. Dada su base genética, la acrodisostosis forma parte de las enfermedades por inactivación de la vía PTH/PTHrP (iPPSD), y constituye la iPPSD de tipo IV (o acrodisostosis de tipo I, debida a alteraciones en la secuencia del gen *PRKAR1A*) y de tipo V (o acrodisostosis de tipo II, debida a alteraciones en la secuencia del gen *PDE4D*).

Los pacientes con mutaciones en el gen *PRKAR1A* presentan, generalmente, resistencia hormonal a la hormona paratiroidea (PTH) y, en ocasiones, a la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Por su parte, los pacientes con alteraciones en el gen *PDE4D* rara vez presentan resistencia hormonal, pero suelen acompañarse de un fenotipo más marcado y es más probable que presenten discapacidad intelectual.

En ambos tipos de enfermedad, la mayoría de los casos ocurren de manera esporádica, aunque en algunas familias se ha descrito un modo de herencia autosómica dominante.

No existe tratamiento específico para la acrodisostosis. Los afectados deberían ser sometidos a cribado para resistencias hormonales, en particular a la PTH y a la TSH, y recibir un tratamiento adecuado.

1. Motivo de consulta

Se presenta el caso de una niña de 3 años y 9 meses remitida desde su centro de salud por talla en percentiles bajos.

2. Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares no presentaban datos de interés.

3. Antecedentes personales

Se trata de una recién nacida a término (39 semanas de gestación) mediante cesárea (fracaso de la inducción, distocia cervical y oligoamnios). Las medidas antropométricas en el nacimiento fueron: peso 2.360 g (-2,2 DE); talla 45 cm (-2,7 DE); y PC, 32,5 cm (-1,2 DE).

Presentó crecimiento recuperador a los 3 meses de vida, manteniéndose en el p3 de talla hasta los 18 meses, con posterior caída de la velocidad de crecimiento. No ha tenido episodios infecciosos intercurrentes importantes.

4. Exploración física

En el examen físico se observó braquidactilia generalizada, manchas café con leche en el cuello, la axila y el brazo izquierdo de 1 cm, efélides axilares, cuello corto, raíz nasal amplia y paladar ojival. Desarrollo psicomotor normal. Resto de la exploración normal.

Correspondencia:

María Clemente León

E-mail: maria.clemente@vallhebron.cat

5. Exploraciones complementarias

Aporta estudios complementarios realizados en el momento de la derivación: TSH, 9,9 mUI/mL; T_4 L, 1,1 ng/dL; PTH 88,8 pg/mL; potasio 4,3 mmol/L; calcio 10 mg/dL; calcidiol 18,4 ng/mL; hormona de crecimiento (basal), 1,06 ng/mL; e IGFBP-3, 3,1 μ g/mL. Además de cariotipo normal, ecografía abdominal normal, electrocardiograma normal y serie esquelética con afectación ósea distal sin afectación metafisaria ni diafisaria (Figura 1).

Además, atendiendo al patrón de crecimiento de la paciente (Figura 2), la historia clínica y la exploración física, se solicita valoración de la respuesta de la hormona de crecimiento (GH) mediante test de estimulación, junto con la realización del estudio genético.

En el test de estimulación de secreción de GH con L-dopa presentó pico de 19,8 ng/mL e IGF-I de 177 ng/mL.

La braquidactilia generalizada y la morfología de las epífisis falángicas, junto con la resistencia hormonal, llevaron al estudio genético del gen *PRKAR1A* en la paciente, que permitió identificar en heterocigosis la mutación causante, concretamente la variante más frecuente en esta patología (p.R368*). Los progenitores no eran portadores.

6. Aproximación diagnóstica

Acrodisostosis con resistencia multihormonal por variante patogénica en el gen *PRKAR1A*.

7. Aproximación terapéutica

Inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina 37,5 μ g/día y vitamina D 800 UI/día.

8. Seguimiento de la evolución

Los datos antropométricos sucesivos realizados en la unidad de endocrinología pediátrica revelan el importante déficit de talla de la paciente (Tabla 1).

En las figuras 3 y 4 se ilustran los controles de TSH, T_4 libre, calcio, calcidiol y PTH.

Estos valores fueron obtenidos estando la paciente en tratamiento con levotiroxina y vitamina D, ajustándose la dosis en función de dichos resultados analíticos. Pese a la normalización de los niveles de calcidiol, la PTH persistía elevada. En cuanto al hipotiroidismo, presenta buena respuesta al tratamiento.

Está pendiente de iniciar tratamiento con calcidiol si persiste elevación de la PTH.

Comentarios

La acrodisostosis debida a mutación en el gen *PRKAR1A* es una posible causa de talla baja con braqui-

dactilia. La resistencia hormonal está causada por variante patogénica heterocigótica en el gen de la proteína quinasa A (en nuestro caso, concretamente en el dominio de unión del AMPc a la proteína quinasa A). Los afectados deberían ser sometidos a cribado de resistencias hormonales, en especial a la PTH y a la TSH.



Figura 1. Braquidactilia grave generalizada que afecta a todos los huesos de la mano. Epífisis proximales de falanges en forma de cono.

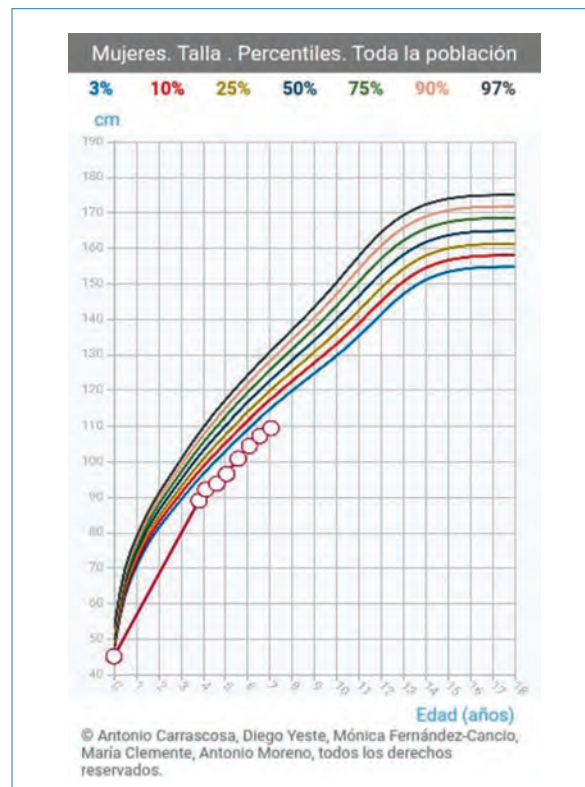


Figura 2. Curva de crecimiento de la paciente en la que se observa que su talla se ha mantenido siempre debajo del p3.

Tabla 1. Controles de seguimiento por endocrinología pediátrica.

Fecha	29/11/16	30/05/17	07/11/17	05/11/19
EC	4 a 1 m	4 a 7 m	5 a	7 a
EO	5 a 6 m			9 a
Peso	-0,8 DE	-0,8 DE	-0,7 DE	+0,01 DE
Talla	-2,9 DE	-3,2 DE	-3,1 DE	-2,9 DE
Talla sentada	p25			
VC	+2,5 DE	-3,7 DE	-0,2 DE	-1,7 DE

A: años; DE: desviaciones estándar; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; m: meses; VC: velocidad de crecimiento.

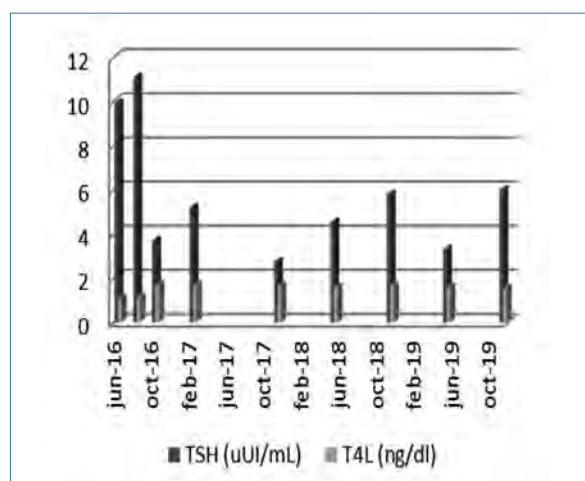
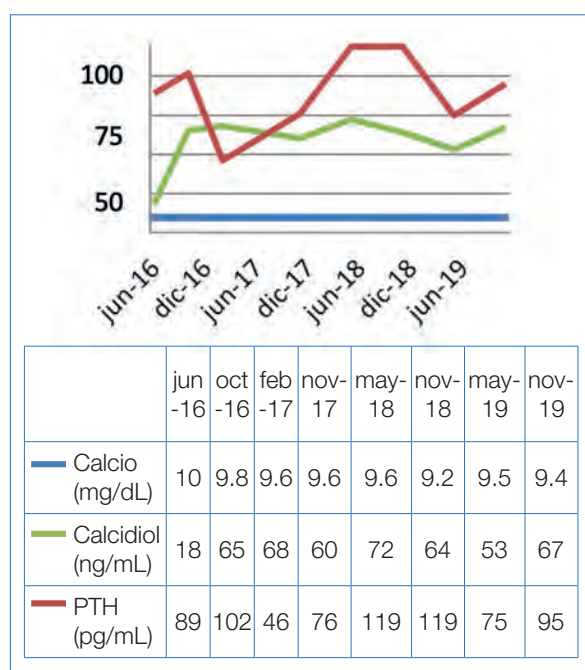
Figura 3. Valores de TSH y T₄L.

Figura 4. Valores de calcio, calcidiol y PTH.

El pronóstico es desconocido debido a la falta de datos de afectados a largo plazo. Se debe prestar particular atención a la talla y la velocidad de crecimiento. De hecho, un trabajo reciente muestra que estos pacientes pueden responder al tratamiento con hormona de crecimiento.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

- Thiele S, Mantovani G, Barlier A, Boldrin V, Bordini P, De Sanctis L, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 1-17.
- Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 476-500.
- Linglart A, Fryssira H, Hiort O, Holterhus PM, Perez de Nanclares G, Argente J, et al. *PRKAR1A* and *PDE4D* mutations cause acrodisostosis but two distinct syndromes with or without GPCR-signaling hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E2328-38.
- Pereda A, Elli FM, Thiele S, de Sanctis L, Rothenbuhler A, Hanna P, et al. Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSDs): evaluation of the new classification in a multicenter large series of 544 molecularly characterized patients. *Eur J Endocrinol* 2021; 184: 311-20.

Síndrome de Silver-Russell asociado a síndrome de QT largo; base molecular común descrita por primera vez

Silver-Russell syndrome associated with long QT syndrome; a common molecular basis described for the first time

Nuria Espinosa Seguí, María Martínez del Villar, José David Coves Mojica, Andrea Bailén Vergara, Manuel Roig Riu

Servicio de Pediatría. Sección de Endocrinología y Cardiología Pediátrica. Hospital Vega Baja de Orihuela. Alicante (España)

Introducción

Mujer de 9 años estudiada y tratada en la consulta de cardiología desde los 6 años por padecer un síndrome de QT largo (QTc 450 ms) diagnosticado a esa edad por ECG y posteriormente confirmado por pruebas clínicas como el test de Viskin y el estudio de secuenciación masiva de los 13 genes implicados en el síndrome de QT largo (AKAP9, ANK2, CACNA1C, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, SCN4B, SCN5A y SNTA1), el cual no detecta mutaciones en dichos genes.

Tras detectar un fenotipo de síndrome de Silver-Russell (SRS) en la consulta de endocrinología, se procede al estudio genético de la enfermedad, confirmándose la mutación del SRS, duplicación en 11p15.5-p15.4.

Detectamos una interesante relación entre ambas entidades, síndrome QT largo y SRS. La duplicación afecta a 87 genes, entre ellos, genes reguladores del crecimiento que condicionan hipometilación de ICR1 e ICR2, regiones de control de impresión relacionadas con síndrome de Silver-Russell, con afectación del gen *KCNQ1*, produciendo en este gen una hipofunción del mismo a pesar de no presentar mutaciones en este gen asociadas al QT largo.

La duplicación afecta a la región asociada al síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), relacionado con el gen *KCNQ1QT1*, pero, al afectar a los centros de *imprinting* IC1 e IC2, puede originar fenotipos similares al del síndrome de Silver-Russell (SRS).

Las bases moleculares del BWS y el SRS son complejas e implican la expresión alterada de múltiples genes reguladores del crecimiento en la región genómica 11p15.5. El SRS se caracteriza por un fallo en el crecimiento, características craneofaciales típicas, como una frente prominente, cara triangular, hemihipertrofia y clinodactilia. Por otro lado, el BWS es un síndrome de sobrecrecimiento, el espejo clínico y molecular del SRS, como si de dos caras de la misma moneda se tratara.

El *locus* de *KCNQ1* se encuentra dentro de una región del cromosoma 11p que contiene un grupo de genes sujetos a impresión. La impresión genómica es la expresión monoalélica de genes, que depende del origen parental del cromosoma y se sabe que desempeña un papel vital en el crecimiento y el desarrollo. Los trastornos de la impronta se originan a partir de una alteración en esta expresión monoalélica por interrupción o epimutación de genes impresos. La impronta genómica aberrante de la región 11p15 tiene un papel fundamental tanto en el SRS como en el BWS.

Presentamos un caso de QT largo con un fenotipo SRS, duplicación 11p15 y la investigación sobre la causa molecular de esta combinación de fenotipos; la duplicación 11p15 abarca una de las regiones impresas más conocidas, pero más complejas, del genoma. La región impresa 11p15 está organizada en dos dominios,

Correspondencia:

Nuria Espinosa Seguí

E-mail: nuriaespinosa30@yahoo.es

cada uno de ellos bajo el control de su propia región de control de impresión (ICR): ICR1 para el dominio *IGF2/H19* e ICR2 para el dominio *KCNQ1OT1/CDKN1C8*. El ICR1 telomérico confiere una cromatina diferencial, estructura a los dos alelos parentales que conducen a una expresión recíproca de *H19* e *IGF29*. El ICR2 centromérico está metilado por vía materna y controla el silenciamiento monoalélico de la transcripción antisentido no codificante *KCNQ1OT1*, así como la expresión monoalélica de *CDKN1C* y *KCNQ1*, de una manera aún desconocida. Esta región, cuando está sujeta a varios tipos de mutación, incluyendo las anomalías genéticas y epigenéticas, y dependiendo de la herencia de los padres, puede ser responsable de BWS o SRS.

La causa más común de SRS (aproximadamente el 40% de los casos) es la hipometilación de la ICR1. Sin embargo, los mecanismos exactos que conducen a la hipometilación de ICR1 siguen siendo desconocidos. La disomía uniparental para el cromosoma 7 es la siguiente causa más común de SRS (el 10% de los pacientes). Las duplicaciones y otros reordenamientos son responsables sólo del 1-2% de los casos. Nuestros hallazgos sugieren que la duplicación en 11p15 en el alelo materno en nuestra paciente altera la metilación tanto en ICR1 como en ICR2, causando así el fenotipo de SRS observado.

En nuestra paciente, el punto de ruptura de duplicación se encuentra en el intrón de *KCNQ1* y, por lo tanto, interrumpe *KCNQ1*, que se predice que causa pérdida de función y la prolongación de QTc. Curiosamente, no hay informes en la bibliografía de la ocurrencia de QT largo que acompaña al SRS, pero se supone que la mayoría de los defectos causales del SRS no interrumpen el gen *KCNQ1*.

Por lo tanto, proponemos que la combinación de un defecto de impresión y la interrupción del gen *KCNQ1* en el alelo materno en nuestra paciente ha causado el fenotipo dual de SRS y LQTS. Aunque tanto los *loci* del QT largo como los del SRS están en el cromosoma 11p, es la primera vez que los dos síndromes se han descrito juntos; por tanto, creemos que este hallazgo es importante para crear conciencia sobre el potencial de LQTS en pacientes con SRS y BWS. Además, los únicos defectos cardíacos informados hasta el momento en la bibliografía en el SRS fueron la válvula aórtica bicúspide, la estenosis subaórtica y la comunicación interventricular.

Se realizó estudio CGH-array en ambos padres con resultado normal, por tanto, se trata de una mutación *de novo* en la paciente, con disfunción de *KCNQ1*.

1. Motivo de consulta

Escolar mujer remitida a consulta de endocrinología pediátrica a la edad de 9 años por hipocrecimiento

desde siempre (talla -3 DE y peso -2,2 DE) asociado a rasgos dismórficos (facies triangular, frente abombada y clinodactilia) para estudio.

2. Antecedentes familiares

Padres jóvenes, ambos sanos. El padre con una talla de 172,5 cm y la madre de 164,5 cm. Un hermano varón sano de 5 años. No existen antecedentes familiares patológicos ni relacionados con la patología actual.

3. Antecedentes personales

Recién nacida prematura de 28 semanas adecuada a la edad gestacional (1.030 g). Curiosamente no se detecta retraso de crecimiento intrauterino por el peso adecuado a la edad gestacional en el nacimiento, aunque no se encuentran gráficas de peso y talla durante la vida intrauterina, por lo que pensamos que probablemente, en caso de haber llevado la gestación a término, se hubiera afectado el crecimiento en el último trimestre de embarazo, como suele suceder en los SRS. Asociaba hiperbilirrubinemia y apneas por prematuridad. Hipercalcemia leve sin repercusión clínica en seguimiento por nefrología.

La paciente fue estudiada en consulta de cardiología por soplo sistólico funcional a los 6 años sin repercusión clínica, con ecocardiografía normal, y se detectó en un ECG un síndrome de QT largo (Figura 1), calculándose según la fórmula del QT corregido; QT corregido en reposo de 0,45 y de 0,47 segundos en el ejercicio. Se realizó el test de Viskin (Figura 2) para confirmación clínica del síndrome de QT largo (Figura 3), con resultado positivo al no acortarse el intervalo QT durante el ejercicio, y no se observaron taquiarritmias durante el ejercicio, llegando a una frecuencia cardíaca máxima de 140 latidos por minuto. Se inició tratamiento con betabloqueantes de tipo nadolol, 20 mg/24 horas, tras asegurar el diagnóstico.

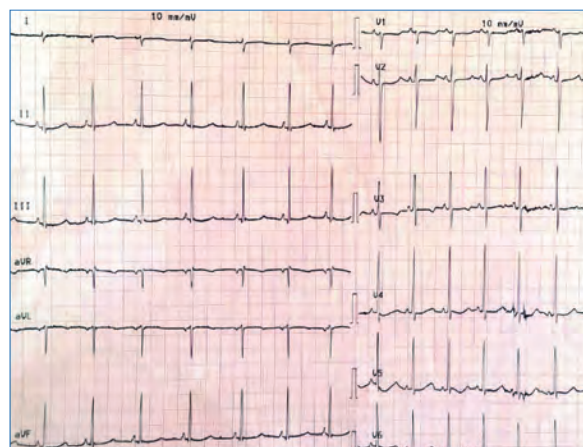


Figura 1. ECG con intervalo QT corregido con valor de 0,45 segundos.

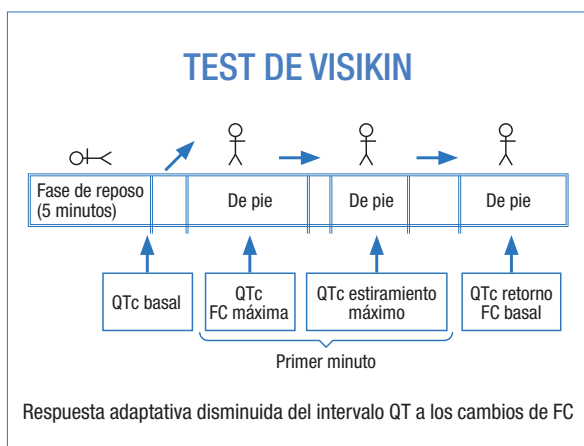


Figura 2. Test de Viskin.

4. Exploración física

9 años. Talla, 116 cm (−3 DE), y peso, 18 kg (−2,2 DE). BEG. Sin alteraciones cutáneas, buen estado de nutrición, hidratación y coloración. Neurológicamente normal, normopsiquismo, lenguaje normal, dismorfias faciales, como frente abombada y facies triangular (Figura 4).

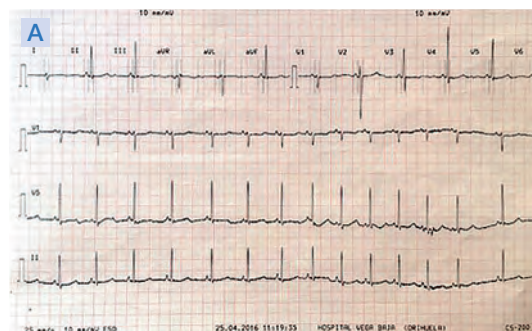
No hay bocio. Tórax normoconfigurado. ACP: sopro sistólico funcional I/VI, sin arritmias en el momento actual, buena ventilación bilateral. Abdomen blando y depresible sin masas ni megalias, indoloro. Pulsos femorales palpables y normales.

Tanner S1P2, axilarquia presente. Clinodactilia del 5.º dedo de ambas manos (Figura 5). Resto de la exploración física sin otros hallazgos de interés.

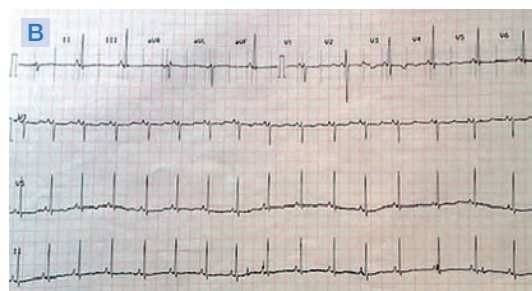


Figura 4. Facies triangular.

Bipedestación

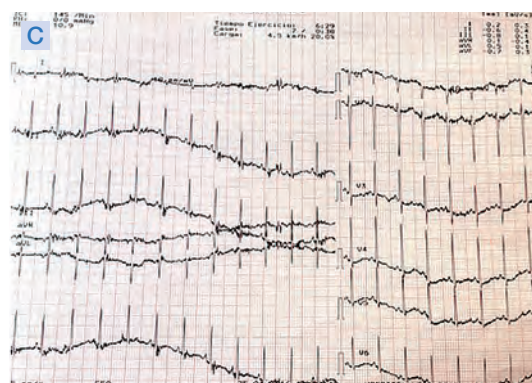


Decúbito supino



Máximo esfuerzo

ERGOMETRÍA



Recuperación a los cuatro minutos



Figura 3. ECG en cuatro fases según el test de Viskin. A) Fase de reposo en decúbito supino; B) Fase de bipedestación; C) Ergometría con esfuerzo máximo con QT de 0,47 segundos; D) Fase de recuperación.



Figura 5. Clinodactilia del 5.º dedo.

Adrenarquia precoz de aparición a la edad de 6 años, característica propia de los pacientes con SRS. Estudio hormonal de adrenarquia precoz normal (17-OH progesterona, DHEA-S, testosterona), incluso con edad ósea retrasada un año respecto a la cronológica. Nuestra paciente inicia la pubertad con botón mamario bilateral, Tanner S2P2, axilarquia positiva a la edad cronológica de 11 años con edad ósea retrasada un año con respecto a la edad cronológica (10 años), según el método de Greulich y Pyle (GP).

5. Exploraciones complementarias

Se realizan los estudios genéticos orientados, en primer lugar, desde cardiología para el estudio de los genes asociados al síndrome de QT largo y, tras ser remitida la paciente a la consulta de endocrinología por hipocrecimiento y alteraciones dismórficas, se orienta el diagnóstico hacia el estudio molecular del síndrome de Silver-Russell.

El estudio genético por secuenciación masiva de 13 genes asociados al síndrome de QT largo (*AKAP9*, *ANK2*, *CACNA1C*, *CAV3*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNQ1*, *SCN4B*, *SCNSA* y *SNTA1*) no detecta ningún nucleótido susceptible de ser considerado patológico.

Estudio CGH-array: duplicación en 11p15.5-p15.4 (cromosoma 11:223,538-2,849,629) de 2,63 Mb. La duplicación encontrada afecta a 87 genes, genes reguladores del crecimiento, de los cuales 57 son OMIM. De éstos, *HRAS*, *DEAF1*, *SLC25A22*, *PNPLA2*, *CD151*, *CTSD*, *IGF2*, *NS*, *TH* y *KCNQ1* están incluidos en la base de datos de DDG2P (Developmental Disorder Genotype to Phenotype) y, por lo tanto, se consideran asociados a alteraciones del desarrollo que condicionan la hipometilación de ICR1, región de control de impresión relacionada con SRS, con afectación del gen *KCNQ1*, asociado a síndrome de QT largo.

6. Aproximación diagnóstica

El SRS y el BWS son dos trastornos clínicamente opuestos que afectan al crecimiento y pertenecen

al grupo de los trastornos congénitos de impronta, y la causa más frecuente de SRS (40%) es la hipometilación del centro de *imprinting* 1 en el cromosoma 11p15.5, que afecta a genes reguladores del crecimiento.

Síndromes del QT largo y de Silver-Russell de aparición en un mismo paciente como expresión del fenómeno de hipometilación se describen por primera vez en nuestra paciente, y es que, aunque en sí mismo no se detecte mutación en el gen *KCNQ1QT1*, éste sufre una inactivación de su función al someterse al fenómeno de *imprinting* propio del SRS. Este descubrimiento abre la puerta a la investigación de estas posibilidades diagnósticas en el BWS y el SRS.

7. Aproximación terapéutica

Según el último consenso internacional del SRS (Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome; first international consensus statement 2017), se indica el inicio de hormona de crecimiento (GH) a la edad de 10 años y 8 meses. El consenso recomienda su inicio preferiblemente lo más precozmente posible entre los 2-4 años, aunque, por las circunstancias del retraso en el diagnóstico del síndrome sumado a la aprobación oficial del tratamiento con GH en el SRS en el año 2017, se tuvo que iniciar la terapia mucho más tarde de lo recomendado.

Asociamos análogos de gonadotropinas GnRH (tripotorelina 3,75 mg/28 días) tras comprobar el inicio de una pubertad de origen central para optimizar tratamiento con GH a la edad de 11 años y medio con una edad ósea de 10 años (GP), según sugiere el consenso internacional de SRS; 'Los análogos de GnRH en el SRS al inicio de la pubertad y asociados a GH durante al menos dos años parecen mejorar la talla final, aunque faltarían más estudios de confirmación', indica dicho consenso.

El tratamiento con betabloqueantes puede ayudar a reducir el intervalo QT evitando arritmias e incluso la muerte súbita, reduciendo la frecuencia cardíaca. En nuestro caso se controla con una dosis diaria de nadolol 20 mg/24 horas.

8. Seguimiento de la evolución

La talla al inicio del tratamiento con GH se encontraba en 126 cm a la edad de 10 años y 8 meses (-3 DE) (*curvas de crecimiento Carrascosa 2010*), presentando buena respuesta, talla en -2,51 DE en menos de un año, con buena curva de crecimiento posterior. Monitorizamos los niveles de IGF-I/IGFBP-3 durante el tratamiento con GH y no se observa la aparición de efectos secundarios a la GH.

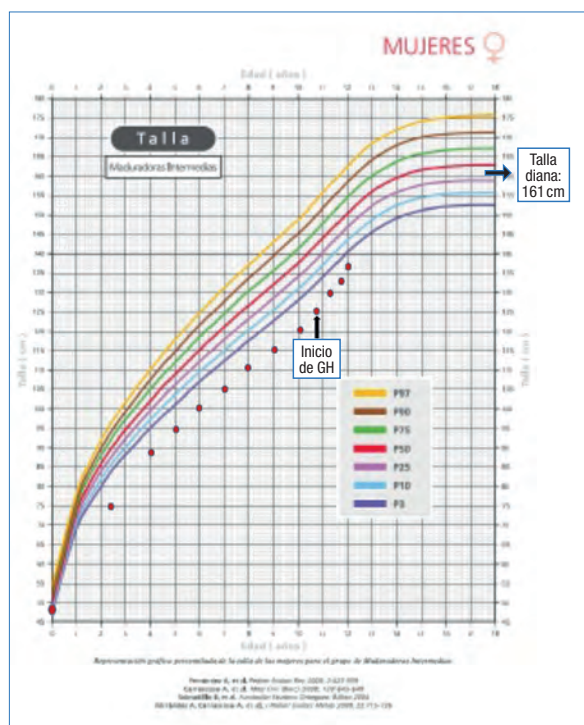


Figura 6. Gráfica de Carrascosa (2010). Se observa mejoría en la curva de crecimiento tras la introducción de la GH a la edad de 10 años y 8 meses.

La dosis inicio de la GH fue la recomendada por las guías, 0,035 mg/kg/día, manteniéndose durante su evolución la dosis mínima eficaz que permite alcanzar el *catch-up* de crecimiento, actualmente 1 mg/día. El objetivo de alcanzar la talla diana de 161 cm (−0,52 DE) será difícil en nuestro caso por el retraso en el inicio del tratamiento, aunque puede que el tratamiento coadyuvante con análogos de las gonadotropinas mejore el pronóstico de la talla final (Figura 6).

A nivel cardiológico, la paciente se encuentra bien controlada y porta un holter subcutáneo de tipo Linq. Lleva medicación con una dosis de 25 mg/día de nadolol y, aunque no se recomiendan ejercicios de actividad física intensa, sí que puede practicar ejercicios físicos leves y recreativos. Los ECG de control revelan un ritmo sinusal a 65 lpm, conducción AV normal con PR de 0,12 segundos, eje de QRS en +70°, sin bloqueos de rama ni sobrecrecimiento cardíaco y repolarización normal, y el intervalo QT corregido permanece en 0,46 segundos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O. Expert consensus document: diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 105-24.
2. Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Ounap K, Gaspar H, Chrzanowska KH, Ilyana H, et al. Epigenetic mutations of the imprinted IGF2-H19 domain in Silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *J Med Genet* 2009; 46: 192-7.
3. Dias RP, Nightingale P, Hardy C, Kirby G, Tee L, Price S, et al. Comparison of the clinical scoring systems in Silver-Russell syndrome and development of modified diagnostic criteria to guide molecular genetic testing. *J Med Genet* 2013; 50: 635-9.
4. Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastaraud S, Lieber E, Netchine I, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypic/genotypic correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2015; 52: 446-53.
5. Moss AJ, Kass RS. Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 2005; 115: 2018-24.
6. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 868-77.
7. Nakano Y, Shimizu W. Genetics of long-QT syndrome. *J Hum Genet* 2016; 61: 51-5.
8. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, Van Raay TJ, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17-23.
9. Ishida M, Moore GE. The role of imprinted genes in humans. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 826-40.
10. Valente FM, Sparago A, Freschi A, Hill-Harfe K, Maas SM, Frints SGM, et al. Transcription alterations of KCNQ1 associated with imprinted methylation defects in the Beckwith-Wiedemann locus. *Genet Med* 2019; 21: 1808-20.
11. Demars J, Le Bouc Y, El-Osta A, Gicquel C. Epigenetic and genetic mechanisms of abnormal 11p15 genomic imprinting in Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes. *Curr Med Chem* 2011; 18: 1740-50.

Talla baja que no responde a hormona de crecimiento: síndromes poco conocidos

Short stature unresponsive to growth hormone: little-known syndromes

Ana Noelia Fernández Rodríguez¹, Rocío Quiroga González², Laura Regueras Santos², Marta Fernández Fernández³

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario del Tajo. Madrid (España)

²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León (España)

³Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León (España)

1. Motivo de consulta

Niña de 9 años y 9 meses en seguimiento en consultas de nefrología pediátrica por tubulopatía secundaria a mutación en homocigosis (exón 14c.1283G>A;G428D) del gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), derivada a consultas de endocrinología pediátrica para valoración de crecimiento.

2. Antecedentes familiares

Convive con familia de acogida, por lo que los antecedentes familiares disponibles son limitados. Padres primos hermanos, ambos de raza gitana. Madre antecedente de insuficiencia venosa trombótica tratada con heparina, falleció por tumor cerebral. Antecedente de tres recién nacidos pretérmino, hermanos de la paciente, cuyo embarazo cursó con polihidramnios, que fallecieron en los primeros 15 días de vida. Hermana de 16 días fallecida con diagnóstico de mutación en heterocigosis en el gen *MCAD*. Dos primos de la rama materna fallecidos (se desconoce edad y causa). Se desconoce la talla de progenitores y datos de desarrollo puberal.

3. Antecedentes personales

Gestación que cursó con polihidramnios y precisó punciones evacuadoras con elevación de cloro en el

líquido amniótico. La madre recibió tratamiento con indometacina durante la gestación. Parto por cesárea urgente en semana 32 + 1 de gestación por metrorragia. Apgar 5/8. Preciso reanimación con ventilación con presión positiva intermitente y CPAP nasal. Somatometría en el nacimiento: peso, 1.530 g (p 10-25); talla a los 9 días de vida, 42,5 cm (p 50-75); y PC a los 9 días de vida, 30,5 cm (p 50-75). Diuresis y meconio en las primeras horas de vida.

En el hospital de nacimiento se realiza estudio que incluye: cariotipo 46,XX, ecocardiograma normal, aminoácidos en sangre normales, aminoácidos en orina –hiperaminoaciduria atribuida a inmadurez tubular, descartadas enfermedad de Gaucher, mucopolisacáridosis, enfermedad de Pompe y estudio de cadena respiratoria mitocondrial–, realizada biopsia muscular sin alteraciones (informe verbal de la familia). Ácidos grasos de cadena muy larga normales.

Desde el primer día de vida presentó poliuria importante con alcalosis metabólica hipopotasémica y deshidratación hipernatrémica, y precisó aporte de líquidos hasta 250 mL/kg/día y aportes de potasio hasta 12 mEq/kg/día. Se inició tratamiento con espironolactona hasta 5 mg/kg/día. Dada de alta de neonatología a los 3 meses de vida.

Varios ingresos posteriores en la ciudad de origen por cuadros febriles y de sobreinfección cutánea por *S. aureus* que precisaron drenaje en alguna ocasión, deshidratación hipernatrémica en varias ocasiones con un cuadro convulsivo coincidente con fiebre e hipernatremia.

Correspondencia:

Ana Noelia Fernández Rodríguez
E-mail: ananoeliaucm@hotmail.es

- **Nefrología:** controlada en la consulta de nefrología infantil desde junio de 2009 (cuando ingresó por deshidratación) por tubulopatía. Desde este primer

ingreso no ha presentado nuevos ingresos por deshidratación. Bebía aproximadamente 4 L/24 horas. En la actualidad recibe tratamiento con espironolactona, hidroclorotiacida, suplementos de potasio, magnesio y vitamina D. Desde que está en tratamiento con indometacina, la ingesta de líquidos ha disminuido hasta aproximadamente 2,5 L/24 horas. En la actualidad, la tubulopatía se manifiesta fundamentalmente por déficit de concentración urinaria, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipercalemiuria, hiperaldosteronismo hiperreninémico, aumento de PGE2 urinaria y proteinuria, y presenta tensión arterial y filtrado glomerular normales para su edad. Evolutivamente las cifras de sodio y potasio se mantienen dentro de la normalidad, con aportes muy bajos de potasio y sin suplementos de sodio. Actualmente la alteración electrolítica más importante es la hipomagnesemia, con excreción fraccional de magnesio elevada. Se realiza estudio genético del gen *EGFR* que codifica la proteína *epidermal growth factor receptor* (EGFR) mediante secuenciación automática basada en metodología Sanger, con presencia en homocigosis de la variante exón 14c.1283G>A;G428. Finalmente, es diagnosticada de tubulopatía secundaria a mutación en homocigosis (exón 14c.1283G>A;G428D) del gen que codifica el EGFR, con pérdida de función del mismo.

- **Dermatología:** controlada en la consulta de dermatología por dermatitis generalizada que presenta desde el nacimiento, con lesiones en ocasiones exudativas y en ocasiones descamativas y secas. Recibió tratamiento con corticoides sin mejoría y suplementos de cinc por niveles disminuidos en dos determinaciones, ya suspendidos. Realizada biopsia cutánea informada como dermatitis icctio-siforme.
- **Gastroenterología:** controlada en la consulta de gastroenterología infantil por cuadros de diarrea con estudios microbiológicos negativos. Fueron etiquetados de diarrea osmótica por la nutrición enteral que estaba recibiendo. En diciembre de 2016 ingresó por dolor abdominal y fue intervenida por sospecha de vólvulo gástrico, encontrándose estómago dilatado sin vólvulo y tejidos con hiperlaxitud generalizada, por lo que se realizó gastroyeyunostomía. Actualmente ya come por la boca con buena tolerancia.
- **Cardiología:** realizada ecocardiografía en la que se detecta dilatación de la aurícula izquierda y disfunción diastólica, por lo que es remitida a la consulta de cardiología infantil. En el último control impresiona de empeoramiento con dilatación de ambas aurículas.
- **Endocrinología:** valorada en consulta de endocrinología infantil a los 6 años y 10 meses por hirsutismo

en relación con tratamiento pautado por dermatología (minoxidil), que disminuyó tras su retirada. Se realizó test de ACTH con resultado en límites normales, edad ósea coincidente con edad cronológica y ecografía abdominopélvica sin hallazgos patológicos. Somatometría en ese momento: peso, 16,5 kg (p3, -1,91 DE); talla, 104,4 cm (p < 1, -4,06 DE); IMC, 15,14 (p28, -0,6 DE); y superficie corporal, 0,69 m². Fue dada de alta a los 7 años y 2 meses.

- **Neurología:** En cuanto al desarrollo psicomotor, en el período neonatal se objetivó tendencia a la hipertonía, por lo que se realizó ecografía cerebral en la que se describió hiperecogenicidad difusa de la sustancia blanca con áreas corticales de mala diferenciación corticomedular en ambos hemisferios, sugerentes de lesiones hipóxico-isquémicas corticales. Sin alteraciones de los ganglios basales ni dilatación ventricular. Posteriormente se realizó una RM craneal en la que presentó hiperecogenicidad difusa de la sustancia blanca. A los 14 meses, impresionaba de cierta hipertonía, sobre todo en las extremidades inferiores, no tenía sostén cefálico ni sedestación. Presentaba buen contacto ojo con ojo, cogía objetos con las dos manos y los llevaba a la línea media, intentaba coger objetos a su alcance y manipulaba objetos. Fue valorada por el centro de atención temprana y en ese momento se etiquetó como retraso evolutivo ligero, incluyéndose en el programa de estimulación. Actualmente, desde el punto de vista motor, su desarrollo es normal, sin dificultades en la comprensión ni en la expresión del lenguaje, y mantiene una conversación fluida. Se encuentra escolarizada con buen rendimiento académico.

4. Exploración física

Peso: 20 kg (p4, -1,86 DE); talla: 114 cm (p<1, -3,7 DE); IMC: 15,39 (p19, -0,88 DE); y superficie corporal: 0,8 m². Desarrollo puberal Tanner I (T1, P1, Aa). Piel y anejos de aspecto progeriforme. Alopecia generalizada. Lesiones de dermatitis generalizada, sin signos de sobreinfección. Escaso panículo adiposo. No hay bocio, resto de la cabeza y el cuello normal. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen globuloso, blando, sin signos de peritonismo. Esfera neurológica sin alteraciones (Figuras 1-4).

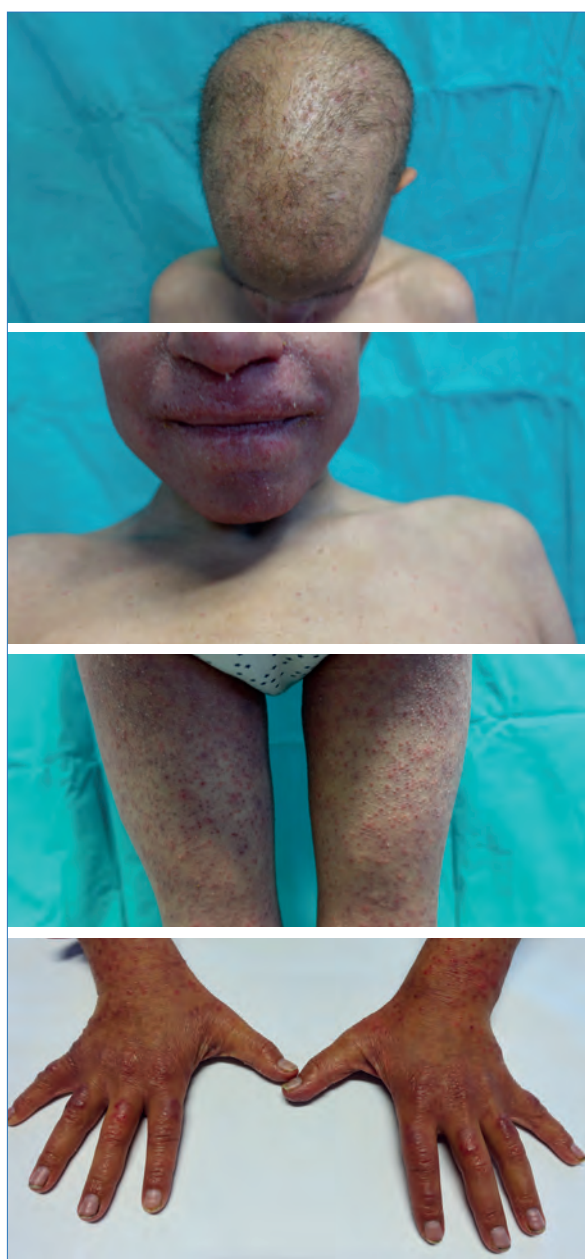
5. Exploraciones complementarias

Se realiza estudio básico de crecimiento con:

- Hemograma y coagulación normales, bioquímica básica e inmunoglobulinas normales. Metabolismo fosfocálcico: calcio, 9,1 mg/dL; fósforo, 4,74 mg/

dL; PTH, 67 pg/mL; y magnesio, 1,13 mg/dL (VN: 1,7-2,3 mg/dL).

- Serología celiaca negativa.
- Función tiroidea: T₄ libre, 1,32 ng/dL; y TSH, 1,41 mUI/L.
- Hormonas: FSH, 1,94 mUI/mL; LH, <0,1 mUI/mL; 17-β-estradiol, <20 pg/mL; prolactina, 3,84 ng/mL; e insulina, 1,65 μU/mL.
- Crecimiento: hGH, 2,59 ng/mL; IGF-I, 63,1 ng/mL (-2,59 DE); e IGFBP-3, 2,7 μg/mL (-1,47 DE). Cociente IGF-I/IGFBP-3, 23,4 ng/μg (-2,47 DE).



Figuras 1-4. Exploración física de la paciente.

La edad ósea realizada correspondía con 9 años, por lo que el pronóstico de talla adulta estimado era de 136,64 cm.

6. Aproximación diagnóstica

La paciente ya había sido diagnosticada en consultas de nefrología pediátrica de una mutación del gen que codifica el EGFR mediante estudio genético por secuenciación Sanger, con presencia en homocigosis de la variante missense p.Gly428Asp (c.1283G>A). Esta proteína está relacionada con la proliferación celular, el desarrollo del queratocito y folículo piloso, y la diferenciación de estructuras derivadas de la yema ureteral necesaria para la función de los canales TRPM6 y la reabsorción de magnesio. La misma mutación se ha encontrado en tres niños, todos ellos de etnia gitana; dos gemelos fallecidos en el período neonatal y otro fallecido a los 2,5 años por infección cutánea y alteraciones iónicas. Todos ellos presentaban una somatometría neonatal inferior al percentil 3. Ninguno de los pacientes descritos en la bibliografía superó los 3 años de vida, por lo que desconocemos cómo puede afectar esta mutación a la talla final.

El estudio básico de crecimiento fue normal, con GH, IGF-I e IGFBP-3 normales.

7. Aproximación terapéutica

Tras la evaluación, y dado el pronóstico de talla final, se solicita valoración al Comité Asesor de Hormona de Crecimiento, que finalmente acepta el tratamiento, comenzando este el día 06.02.2018. Se inicia con una dosis de 0,03 mg/kg/día.

En el inicio del tratamiento: peso, 20,1 kg (p3, -1,89 DE); talla, 115,1 cm (p<1, -3,7 DE); IMC, 15,17 (p17, -0,96 DE); superficie corporal, 0,8 m²; y velocidad de crecimiento, 4,64 cm/año (p27,4, -0,6 DE). Tanner I (T1, P1, Aa).

A los tres meses de inicio del tratamiento: peso, 22,1 kg (p5, -1,7 DE); talla, 116,5 cm (p<1, -3,64 DE); IMC, 16,28 (p27, -0,64 DE); y velocidad de crecimiento, 4,35 cm/año (p21,8, -0,78 DE). hGH, 4,48 ng/mL; IGF-I, 107 ng/mL (-1,75 DE); y magnesio, 0,67 mg/dL. En este momento se aumenta la dosis a 0,035 mg/kg/día.

Tras seis meses de tratamiento: peso, 22,6 kg (p4, -1,82 DE); talla, 118,3 cm (p<1, -3,69 DE); IMC, 16,15 (p24, -0,73 DE); y velocidad de crecimiento, 4,47 cm/año (p19,4, -0,86 DE). hGH, 1,55 ng/mL; IGF-I, 109 ng/mL (-1,84 DE); IGFBP-3, 3,2 μg/mL (-0,99 DE); cociente IGF-I/IGFBP-3, 34,1 ng/μg (-1,41 DE); y magnesio, 0,74 mg/dL. Se decide aumento de la dosis a 0,04 mg/kg/día.

A los 10 años y 3 meses, con edad ósea de 9 años y 6 meses y pronóstico de talla adulta de 141,52 cm, el caso es reevaluado por el Comité Asesor de Hormona de Crecimiento, que deniega su continuidad al no percibir efecto sobre el crecimiento.

En el momento de suspensión de tratamiento: peso, 22,8 kg (p4, -1,88 DE); talla, 119,3 cm (p<1, -3,73 DE); IMC, 16,02 (p21, -0,83 DE); superficie corporal, 0,87 m²; y velocidad de crecimiento, 4,87 cm/año (p23, -0,74 DE). Tanner I (T1, P1, Aa).

8. Seguimiento de la evolución

Durante el seguimiento se han realizado analíticas de sangre con perfiles hormonales, incluida hormona de crecimiento, IGF-I e IGFBP-3 normales en todo momento, salvo hiperaldosteronismo hiperreninémico y las alteraciones hidroelectrolíticas secundarias a la tubulopatía que padece.

Tras la retirada del tratamiento con hormona de crecimiento ha acudido en una ocasión a revisión en consultas de endocrinología pediátrica, presentando a los 11 años y 4 meses: peso, 24,2 kg (p3, -2,02 DE); talla, 122,5 cm (p<1, -3,84 DE); IMC, 16,13 (p18, -0,94 DE); superficie corporal, 0,91 m²; velocidad de crecimiento, 4,87 cm/año (p23, -0,74 DE); tensión arterial sistólica, 90 mmHg (p22, -0,8 DE); y diastólica, 60 mmHg (p46, -0,11 DE).

La talla proyectada, teniendo en cuenta los datos somatométricos obtenidos en la última revisión a los 11 años y 4 meses, es de 140,8 cm (Figura 5).

El tratamiento con hormona de crecimiento no fue efectivo y, dado que la patología que padece nuestra paciente es muy poco frecuente y la mortalidad a edad temprana es muy elevada, desconocemos qué otros tratamientos se pueden prescribir para mejorar su talla adulta.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

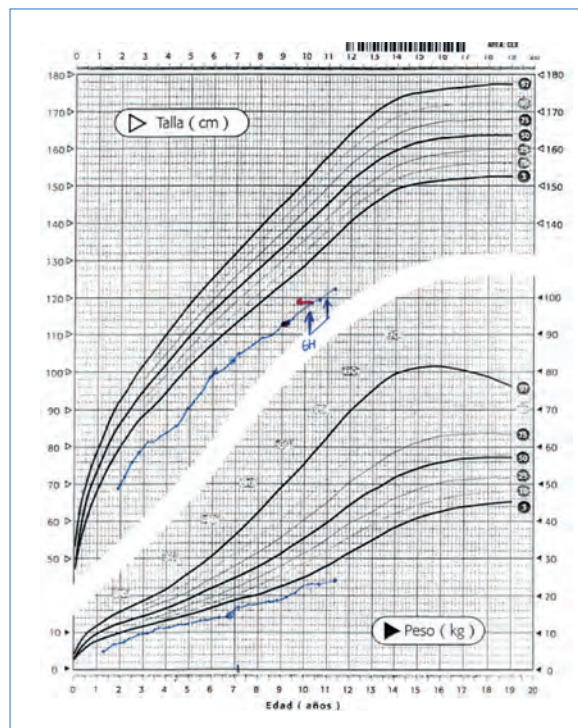


Figura 5. Gráfica de crecimiento durante el seguimiento.

Bibliografía

1. Fernández-Fernández M, Gil-Peña H, Coto E, García Pérez N, Santos F. Salt-losing tubulopathy and chronic dermatitis. *Kidney Int* 2018; 94: 433.
2. Ganetzky R, Finn E, Bagchi A, Zollo O, Conlin L, Deardorff M, et al. EGFR mutations cause a lethal syndrome of epithelial dysfunction with progeroid features. *Mol Genet Genomic Med* 2015; 3: 452-8.
3. Campbell P, Morton PE, Takeichi T, Salam A, Roberts N, Proudfoot LE, et al. Epithelial inflammation resulting from an inherited loss-of-function mutation in EGFR. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2570-8.

Cáncer de tiroides de rápida evolución

Rapidly progressing thyroid cancer

María Teresa Ovejero García, Ana Velázquez González, Blanca Sáez Gallego, Isabel González Casado

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

Introducción

El cáncer de tiroides es una neoplasia relativamente rara en la población pediátrica que es responsable aproximadamente del 2% de todos los cánceres pediátricos^{1,2}.

Los tipos de cáncer más frecuentes son los carcinomas diferenciados, y el carcinoma papilar es el más prevalente, responsable del 90% de los casos³. El pronóstico generalmente es favorable; no obstante, la presentación clínica en la infancia y la adolescencia puede diferir significativamente de la observada en los adultos, con una mayor tendencia a presentar enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, incluyendo metástasis a ganglios linfáticos y a distancia².

El tratamiento del cáncer de tiroides incluye cirugía y yodo radiactivo. Las complicaciones más frecuentes de la cirugía son el hipoparatiroidismo y la lesión del nervio laríngeo recurrente.

Con el fin de evitar recurrencias, se debe mantener suprimida la tirotropina. Las tasas de supervivencia a 10 años son superiores al 90%, aunque es esencial un seguimiento prolongado¹.

1. Motivo de consulta

Niña de 8 años y 3 meses de edad que acude derivada por su pediatra de atención primaria por bocio de reciente aparición (refieren inicio de éste los 15 días previos a la consulta en atención primaria).

La paciente no muestra síntomas de patología tiroidea. No refiere disfagia ni disfonía.

Aporta analítica, en la que se objetiva hipertiroidismo (TSH: 11,8 mUI/mL) con T₄L normal.

2. Antecedentes familiares

Padres originarios de Marruecos, sanos. Tres hermanos sanos. Sin antecedentes de patología tiroidea en ninguna rama.

3. Antecedentes personales

Recién nacida a término, peso adecuado a la edad gestacional, parto eutócico.

Sin enfermedades de interés ni tratamientos de mantenimiento.

4. Exploración física

Antropometría: peso, 29 kg (p50, -0,02 DE); talla, 133,5 cm (p77, +0,77 DE); e IMC 16,27 (p36, +0,36 DE).

Bocio de grado 3, con nódulo pétreo de 3 cm en la porción superior del lóbulo tiroideo izquierdo ([Figura 1](#)). Adenopatía infratiroides en el área VI izquierda de 1 cm. Estadio de Tanner I.

5. Exploraciones complementarias

- Analítica: TSH, 13,6 mUI/mL; con T₄L normal (1,12 ng/dL); tiroglobulina, 13,5 ng/mL (3,5-77); y anticuerpos antiperoxidasa negativos y antitiroglobulina positivos, 579 UI/mL (< 60).

- Ecografía tiroidea ([Figura 2](#)) que muestra:

- Lóbulo tiroideo izquierdo: gran nódulo tiroideo de 23,5 × 20 × 28,3 mm con características

Correspondencia:

María Teresa Ovejero García

E-mail: teresa8643@gmail.com

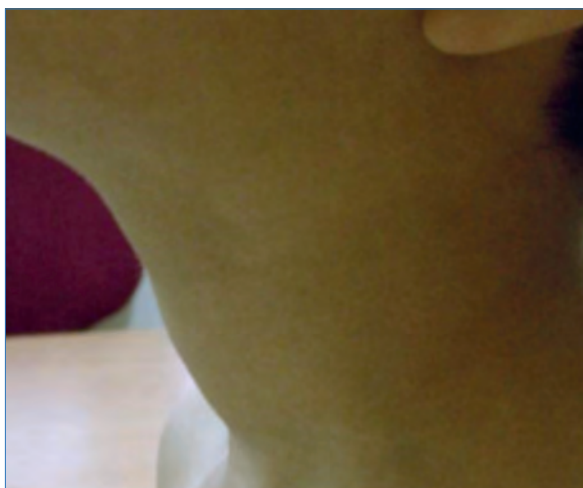


Figura 1. Bocio.

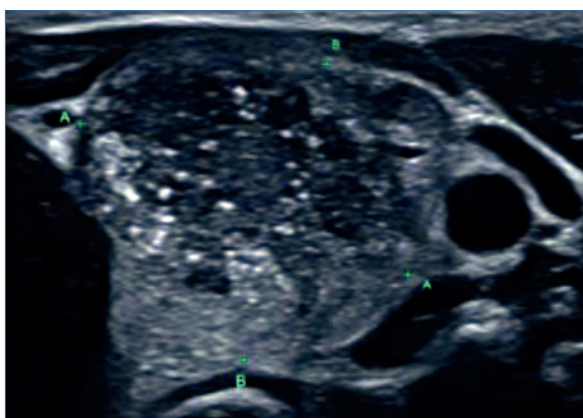


Figura 2. Ecografía tiroidea

ecográficas de malignidad (sólido, hipoeoico, vascularización central y presencia de microcalcificaciones).

b. Lóbulo tiroideo derecho: nódulo de menor tamaño ($9,4 \times 3,6 \times 10,7$ mm) con varios nódulos hipoeoicos contiguos, el mayor de $6,3 \times 5,3$ mm.

c. Adenopatías laterocervicales bilaterales de aspecto patológico (derecha de 6,6 mm, izquierda de 5,6 mm).

- PAAF de lóbulo tiroideo izquierdo: se confirma la presencia de carcinoma papilar (categoría VI del sistema Bethesda 2009). No se puede realizar PAAF de adenopatías por falta de colaboración de la paciente.
- Radiografía de tórax normal.

6. Aproximación diagnóstica

Se confirma la presencia de carcinoma papilar de tiroides categoría VI del sistema Bethesda 2009.

7. Aproximación terapéutica

Se inicia tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina ($12,5 \mu\text{g}/\text{día}$) y suplementos orales de vitamina D ($2.000 \text{ UI}/\text{día}$).

Se realiza cirugía con tiroidectomía total, vaciamiento cervical bilateral y vaciamiento recurrencial.

Complicaciones postquirúrgicas:

- Hipoparatiroidismo postquirúrgico: durante la cirugía, la cifra de PTH es mínima ($1,8 \text{ pg}/\text{mL}$) y se negativiza por completo a las 24 horas. Se produce una hipocalcemia secundaria, asintomática en todo momento, con cifras mínimas de calcio (total, $7,1 \text{ mg}/\text{dL}$; y iónico, $1 \text{ mmol}/\text{L}$) a las 24-36 horas poscirugía, requiriendo aportes de calcio intravenoso de hasta $17,6 \text{ mEq}/\text{día}$, que se reducen progresivamente hasta suspenderlos antes del alta. Además, la paciente precisa aportes orales de calcio (máximo, $3 \text{ g}/\text{día}$), calcitriol (máximo, $3 \mu\text{g}/\text{día}$) y magnesio (máximo, $0,9 \text{ g}/\text{día}$).
- Disfonía transitoria: inflamación de los nervios laríngeos recurrentes, con mejoría a los 10 días de la cirugía.
- Hipotiroidismo posquirúrgico: se inicia tratamiento sustitutivo a las 24 horas de la cirugía con $50 \mu\text{g}/\text{día}$.

En la anatomía patológica de la pieza quirúrgica se confirma el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides, variante esclerosante difusa, que afecta a la totalidad del parénquima tiroideo. Márgenes libres.

Extensa afectación ganglionar:

- Vaciamiento cervical izquierdo: 8/27 ganglios afectados.
- Vaciamiento cervical derecho: 4/12 ganglios afectados.
- Vaciamiento recurrencial: 4/6 ganglios afectados.

BRAF negativo.

Se detecta traslocación del gen *RET* mediante técnica FISH.

Con estos datos, el estadiaje tumoral de la paciente es T3N1bMx, lo que lo convierte en un carcinoma papilar de alto riesgo.

8. Seguimiento de la evolución

La paciente es dada de alta hospitalaria con levotiroxina ($50 \mu\text{g}/\text{día}$), suplementos de calcio y vitamina D.

Se realiza rastreo corporal total con yodo radiactivo (dosis de 75 mCi I¹³¹) al mes de la intervención, previa administración de TSH recombinante.

Se observa depósito del trazador en la región cervical anterior y laterocervical izquierda, posterior a la glándula submaxilar, sin evidenciar metástasis a distancia.

La paciente acude a revisiones en consultas externas con buena evolución. Tratamiento actual: levotiroxina (88 µg/día), suplementos orales de calcio y vitamina D.

Comentarios

Creemos que el caso es interesante por tratarse de un cáncer papilar de tiroides de crecimiento rápido y agresivo, poco frecuente en la edad pediátrica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25: 716-59.
2. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res* 2009; 156: 167-72.
3. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 59-65.

No todo PEG (Pequeño para Edad Gestacional) es solo PEG

Not all SGA (Small for Gestational Age) are only SGA

Nancy Portillo Nájera¹, Isabel Llano Rivas², Lucía Sentchordi Montané^{3,4}

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Alto Deba. Guipúzcoa (España)

² Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo (España)

³ Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM). idiPAZ. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

⁴ Unidad Multidisciplinaria de Displasias Esqueléticas (UMDE). Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

1. Motivo de consulta

Escolar varón, 5 años de vida, derivado desde atención primaria por talla baja.

Según refiere la madre, presenta talla baja desde el nacimiento, más acusada a partir del primer año de vida. Llama la atención la madre, con aspecto displásico con antebrazos cortos, fémures cortos y cúbito valgo.

El paciente es un niño que fue recién nacido pequeño para la edad gestacional, con un crecimiento recuperador dudoso, con alguna medición de longitud en p3 durante los primeros 6 meses de vida. Desde los 6 meses de vida, crecimiento evidente en <p3, manteniendo una VC adecuada. Peso estable en p3.

Se inicia estudio de paciente con talla baja, antecedente de pequeño para edad gestacional y aspecto rizomélico.

2. Antecedentes familiares

Padre sano, sin alergias ni antecedentes relevantes. Talla, 167 cm (-1,63 DE). La abuela paterna vive y está sana, de talla 170 cm. El abuelo paterno fallecido por cáncer de páncreas.

Madre sana, sin alergias ni antecedentes relevantes. Talla, 144 cm (-3,2 DE); y envergadura, 139 cm. Fe-

notipo que comparte con su hijo, acortamiento de segmento rizomélico de las cuatro extremidades, que es más evidente en las superiores. Manos pequeñas, hiperlordosis lumbar discreta. Abuela materna con talla de 146 cm, abuelo materno con talla de 160 cm.

TDF: 162,5 cm.

3. Antecedentes personales

Embarazo espontáneo, curso referido normal con ecografías de primer y segundo trimestre sin alteraciones. En el tercer trimestre, ecografía en la que se informa de fémur corto, con amniocentesis 46,XY normal. Parto mediante cesárea. Edad gestacional: 40 + 0 semanas. Peso: 2.920 g (p12, -1,2 DE); longitud: 46 cm (p<1, -2,64 DE); y p. cefálico: 35 cm (p50, -0,01 DE). Apgar: 9/10.

Lactancia materna durante ocho meses. Desarrollo neurológico normal. Alergia al huevo, los frutos secos y el marisco, en estudio.

Hasta los 6 meses, crecimiento recuperador dudoso en torno a p3. Tras ello, crecimiento por debajo de p3.

4. Exploración física

Peso: 15,1 kg (p3-10); talla: 98,5 cm (p<1, -3,5 DE); IMC: 15,5 (p25-50); y VC: 5 cm/año (<p25).

Envergadura: 87,8 cm. Talla sentado: 54,5 cm. Envergadura/talla: 89%. Talla sentado/talla: 55,3%. Antebrazo corto.

Correspondencia:

Nancy Portillo Nájera

E-mail: nancyelizabeth.portillonajera@osakidetza.eus

Sin lesiones cutáneas ni manchas. Cuello sin bocio, no corto. Facies con frontal prominente, pabellones auditivos bien implantados, discreta hipoplasia mediofacial. Nariz, paladar y labios sin alteraciones. ACP normal. Sin soplos cardíacos.

Tórax estrecho, discreta hiperlordosis lumbar y extremidades simétricas con aparente acortamiento del segmento rizomélico en las cuatro extremidades. Sin deformidad de Madelung, manos y pies íntegros, sin braquidactilia ni signo del tridente. Neurológico normal.

5. Exploraciones complementarias

Analítica inicial, talla baja (octubre 2016):

- Glucosa normal. Iones normales. Función hepática y renal normal.
- IgG: 943 mg/dL; IgA: 111 mg/dL; IgM: 71 mg/dL; y transferrina: 257 mg/dL.
- TSH (tirotropina): 3,94 mUI/mL; y T_4 libre: 1,04 ng/dL.
- Antitransglutaminasa IgG ELISA: 0.
- IGF-I: 74 ng/mL; e IGFBP-3: 3,2 ng/mL.

El estudio molecular mediante secuenciación y MLPA del gen *SHOX* realizado no identifica ninguna variante patógena.

Rx de la mano (octubre de 2016): 3 años y 6 meses (discrepancia entre el carpo y las falanges) (Figura 1).

Rx de la mano (febrero de 2018): 4 años EO (persiste la discrepancia, carpo algo menor).

Rx de la mano (octubre de 2019): 6 años y 6 meses EO (muy irregular, carpo mucho menor) (Figura 1).

Serie ósea displásica (octubre de 2017): sin alteraciones en la metáfisis o encurvamiento de húmeros y/o fémures, cuerpos vertebrales sin alteraciones ni deformidad de Madelung a pesar de que por edad es más complicado definirlo claramente.

Test de estimulación de GH con clonidina normal. Pico de GH: 11,9 ng/mL.

Estudio del gen *SHOX* normal.

Estudio de secuenciación NGS de genes y regiones asociadas a displasias esqueléticas (INGEMM, Madrid): *Gen IHH: c. 887_890del (p.Ser296Thrfs*68)* en heterocigosis. La madre del paciente también es portadora de dicha variante (Figura 2).

6. Aproximación diagnóstica

Ante paciente PEG sin claro crecimiento recuperador, con talla actual patológica y rasgos rizomélicos, una vez descartado un déficit central de GH, se decide estudio por parte de genética clínica en el hospital terciario de referencia: caso clínico compatible con posible displasia esquelética; se descarta alte-

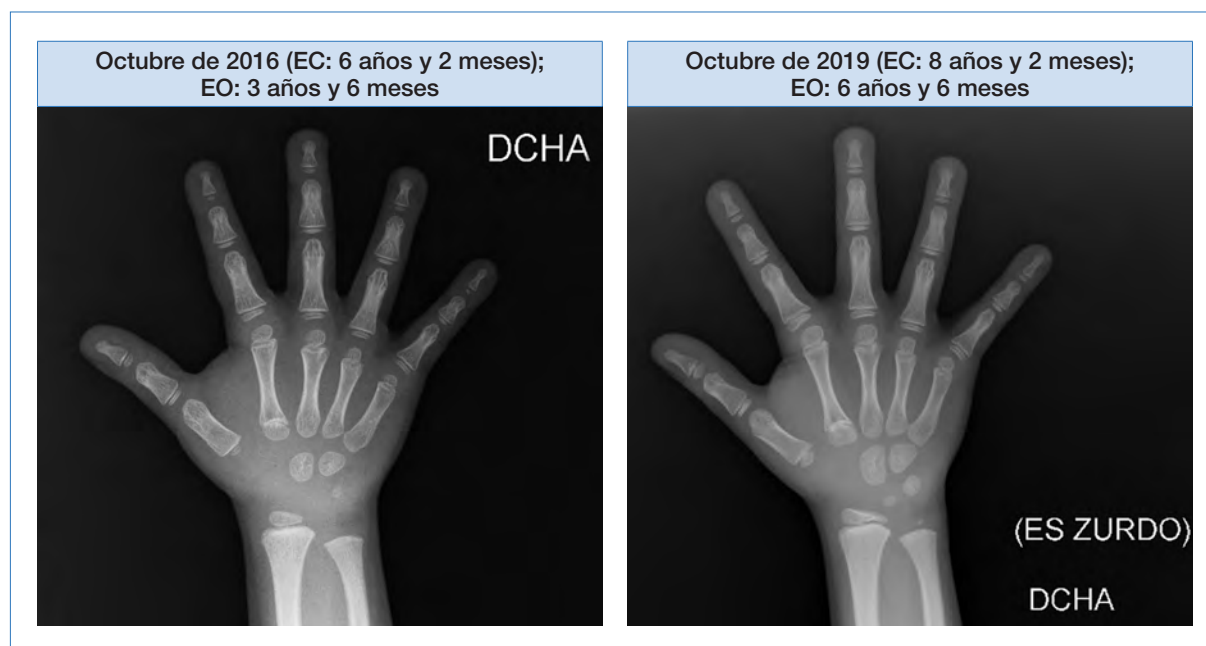


Figura 1. Edad ósea.

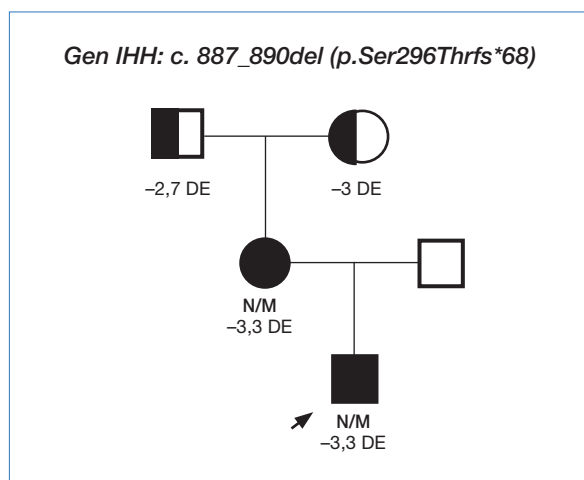


Figura 2. Estudio de secuenciación NGS de genes y regiones asociadas a displasias esqueléticas.

ración del gen *SHOX* y se decide estudio en centro nacional de referencia para displasias esqueléticas (INGEMM).

Se detecta en el paciente índice y en su madre alteración en el gen *IHH* (descrito anteriormente), variante que se relaciona con el cuadro clínico. La displasia esquelética con talla baja desproporcionada con braquidactilia de tipo A1 que presentan el paciente y su madre, debida a variantes en el gen *IHH*, es una entidad autosómica dominante en la cual el riesgo de descendencia con la misma variante es del 50% en los afectos, independiente del sexo del afecto y de la descendencia.

La madre nos autoriza el uso de imágenes de Rx, así como información clínica de ella y su hijo, para compartir con grupo de INGEMM, publicaciones o presentaciones.

7. Aproximación terapéutica

Con el diagnóstico establecido de talla baja patológica y braquidactilia secundaria a alteración del gen *IHH*, en el contexto de una displasia ósea y con la nueva evidencia científica sobre la mejoría del crecimiento en estos pacientes con tratamiento de r-hGH¹, se decide solicitar al comité de GH respectivo, que autoriza dicho tratamiento bajo indicación excepcional que se debe valorar renovar sólo si existe clara respuesta en la velocidad de crecimiento y sin un avance de la edad ósea no adecuado. Velocidad de crecimiento (VC) previa al tratamiento de 5 cm/año (<p25).

Tratamiento con r-hGH iniciado a la edad de 7 años y 3 meses, sin complicaciones clínicas ni analíticas reseñables, con adecuada adherencia terapéutica con dosis de 0,035 mg/kg/día.

8. Seguimiento de la evolución

Durante el primer año de tratamiento, la respuesta clínica del crecimiento fue favorable, con dosis estable. Control analítico dentro de los límites normales. Edad ósea de 6 años y 6 meses (persiste retrasada) (Figura 1).

A los 8 años y 2 meses presenta los siguientes datos antropométricos: peso, 21,4 kg (p9, -1,37 DE); talla, 114,5 cm (<p1, -2,96 DE); y VC, 7,5 cm/11 meses (8,2 cm/año, +3,5 DE).

TA, 100/59 mmHg; y 85 lpm. Exploración física sin cambios, prepuberal.

Ante la adecuada respuesta clínica sin avance de edad ósea, se continúa un año más el tratamiento con r-hGH con las dosis actuales y se revalorará.

Ante este caso clínico y la nueva evidencia científica, se han de considerar nuevos diagnósticos clínicos susceptibles de mejoría del crecimiento bajo tratamiento con hormona de crecimiento recombinante. No todo PEG es un PEG.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, Aza-Carmona M, Sentchordi-Montané L, Barraza-García J, et al. *IHH* gene mutations causing short stature with nonspecific skeletal abnormalities and response to growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 604-14.

Hipoglucemia neonatal

Neonatal hypoglycaemia

Ainhoa Sarasúa Miranda¹, Ignacio Díez López¹, Marta del Hoyo Moracho²

¹ Sección de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario de Ára. Vitoria (España)

² Sección de Neonatología. Hospital Universitario de Ára. Vitoria (España)

1. Motivo de consulta

Presentamos el caso de un recién nacido a término de 11 horas de vida sin factores de riesgo, que ingresa en la unidad neonatal procedente de maternidad por hipoglucemia asintomática. Durante su estancia en maternidad, se realizan controles seriados de glucemia capilar por tratarse de una gestación no controlada, sin realización del test de O'Sullivan.

Tras varias determinaciones de glucemia capilar por debajo de 40 mg/dL, con escasa respuesta tras alimentación y gel de glucosa al 40% (según protocolo de tratamiento de la hipoglucemia), se decide su ingreso en la unidad neonatal para perfusión con suero glucosado precisando un aporte de glucosa de hasta 5,5 mg/kg/min. Permanece ingresado con controles de glucemia normales que permiten la retirada de sueroterapia y su alta a domicilio a las 72 horas.

A las 24 h del alta, la familia reconsulta en el servicio de urgencias de nuestro centro por rechazo del alimento y escasa respuesta a estímulos. A su llegada presenta importante afectación del estado general, mala perfusión periférica, hipertonia de las extremidades con desviación conjugada de la mirada. Tras constatar hipoglucemia (glucemia capilar LOW), se canaliza vía intravenosa para bolo de suero glucosado (protocolo SEEP-AEP^{3,4}), remontando así los niveles de glucemia y con ello mejorando el estado general del niño. Posteriormente ingresa en la unidad neonatal con aporte de glucosa i.v. a 6 mg/kg/minuto. Durante su estancia en la unidad neonatal realiza nuevo episodio de hipoglucemia, y se realiza en ese momento extracción para estudio de hipoglucemia neonatal.

2. Antecedentes familiares

Embarazo espontáneo de padres no consanguíneos procedentes de Senegal. Madre G1A0v0. No se refieren antecedentes familiares de interés para el proceso actual.

3. Antecedentes personales

Embarazo no controlado hasta el tercer trimestre de gestación. Parto inducido la semana 40 + 5. Registro cardiotocográfico normal; pH fetal, 7,22. Apgar 9/10. No precisa medidas de reanimación y el recién nacido pasa a planta de maternidad con su madre. Alimentación con lactancia materna exclusiva.

4. Exploración física

Peso: 3.700 g (+0,2 DE); talla: 50 cm (-0,8 DE); y p.c.: 35,5 cm (p25-50). Temperatura: 36,1 °C. Frecuencia cardíaca: 105 lat/min. Frecuencia respiratoria: 48 resp./min. Saturación: 99%.

Fenotipo masculino normal, coloración étnica. Bien hidratado y perfundido. Piel íntegra. Cabeza normoconfigurada, fontanelas amplias tanto anterior como posterior. Morfología del pabellón auditivo normal. Paladar íntegro. Cuello y clavículas normales. AC: rítmico, sin soplos, pulsos presentes. AP: buena ventilación bilateral sin signos de distrés. Abdomen blando, depresible, no se palpan masas ni megalias. Genitales externos: teste izquierdo en conducto inguinal, teste derecho en bolsa, pene normoconfigurado, no micropene (40 mm; +0,8 DE para tablas Lifshitz-etnia negra²). SNC: tono y actitud adecuados.

5. Exploraciones complementarias

Analítica coincidiendo con hipoglucemia.

Correspondencia:

Ainhoa Sarasúa Miranda

E-mail: ainhoa.sarasuamiranda@osakidetza.eus

Gasometría arterial:

- pH: 7,43 (7,32-7,43).
- Presión parcial de CO₂ (pCO₂): 38 mmHg (26-41); y presión parcial de oxígeno (pO₂): 57 mmHg (80-105).
- Bicarbonato: 25 mmol/L (19-24); y exceso de base, 0,9 mmol/L (-4-+4).
- Saturación de oxígeno (calculado): 90% (80-100); CO₂ total (calculado): 26 mmol/L (23-27); lactato: 1,1 mmol/L (0,5-1,7).

Bioquímica:

- Glucosa: 47 mg/dL (50-80); urea, 10 mg/dL (5-42); creatinina: 0,28 mg/dL (0,3-0,6); y amonio, 83 µmol/L (18-72).
- AST/GOT: 101 U/L (2-90); ALT/GPT: 26 U/L (2-60); y GGT: 149 U/L (5-205).
- Bilirrubina: 4,3 mg/dL; bilirrubina directa, 0,4 mg/dL; y bilirrubina indirecta: 3,9 mg/dL (0-0,8).
- Calcio: 10,1 mg/dL (8,4-11); fosfato: 7,1 mg/dL (2,7-7,2); y magnesio: 2,5 mg/dL (1,6-2,6).
- Proteínas: 5,1 g/dL (4,6-6,8); y albúmina: 3,3 g/dL (3,8-5,4).
- Sodio: 140 mEq/L (132-147); potasio: 5,8 mEq/L (3,5-6,1); cloruro: 109 mEq/L (95-116); y creatinina (CK): 226 U/L (30-300).
- Tirotropina (TSH): 5,68 mUI/L (1,52-7,47); tiroxina libre (T₄L), 0,55 ng/dL (0,7-1,7); y triyodotironina libre (T₃L), 2,9 pg/mL (1,28-5,4).
- Cortisol: <1 µg/dL (4-20); y corticotropina (ACTH), 5 pg/mL (7-62).
- Somatotropina (hormona de crecimiento fisiológica): 1,6 ng/mL (0-5).
- Insulina: <1 µU/mL (2,3-15,6).
- Beta-hidroxibutirato: 0,03 mmol/L (0,02-0,67).

Cribado de trastornos metabólicos congénitos (aminoácidos y ácidos orgánicos) negativo.

Analítica a las 48 horas de la previa (en normoglucemia):

- Tirotropina (TSH): 5,17 mUI/L (1,52-7,47); tiroxina libre (T₄L), 0,6 ng/dL (0,7-1,7); y triyodotironina libre (T₃L), 3,1 pg/mL (1,28-5,4).

- Lutropina (LH): <0,1 U/L; folitropina (FSH), <0,1 U/L; testosterona, 0,06 ng/mL; y prolactina (PRL), 43,2 ng/mL.
- ACTH: 8 pg/mL; y cortisol, <1 µg/dL (4-20).
- IGF-I: 18 ng/mL (8-129); e IGFBP-3: 0,8 µg/mL (0,7-3,6).

6. Aproximación diagnóstica

De cara a precisar la causa de una hipoglucemia neonatal, habría que valorar cuatro escenarios diferentes: el déficit de sustrato energético, una situación de hiperinsulinismo, defectos en la producción de glucosa o déficit de las hormonas de contrarregulación^{3,4}.

En nuestro caso, la situación de hiperinsulinismo era prácticamente descartable, ya que la producción de insulina estaba inhibida –insulina, <1 µU/mL (2,3-15,6); y cociente glucemia/insulina, >5⁻⁵⁻⁸.

La escasa respuesta de cortisol ante el episodio de hipoglucemia y los niveles de T₄L por debajo de rango hicieron sospechar un déficit hipofisario múltiple. Se repite estudio hormonal a las 48 horas del previo y se confirmaron niveles patológicos de T₄ libre, de cortisol y de prolactina^{6,7}.

La RM⁸ (Figura 1) confirma la existencia de una hipoplasia de adenohipófisis con neurohipófisis ectópica y ausencia de tallo hipofisario.

Una vez confirmado el diagnóstico, se solicita estudio genético pendiente de resultado actualmente.

7. Aproximación terapéutica

Ante sospecha de panhipopituitarismo neonatal⁹⁻¹¹, se inicia de forma urgente tratamiento sustitutivo con hidrocortisona a 10 mg/m²/día. A las 48 horas se añade al tratamiento l-tiroxina a 10 µg/kg/día^{9,12,13}.

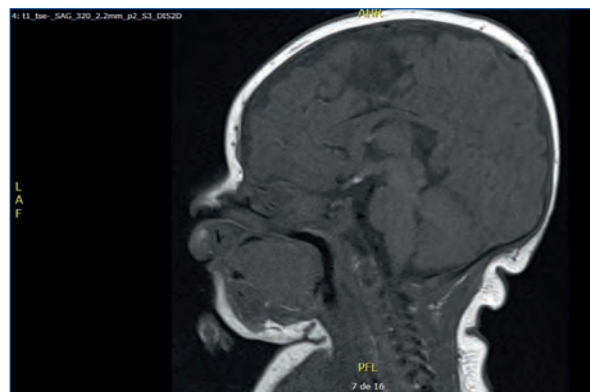


Figura 1. Resonancia magnética.

Cuando existen varios déficits hormonales es importante cumplir el orden de reposición, y siempre es el eje suprarrenal el que debemos tratar inicialmente, ya que el tratamiento con levotiroxina previo al tratamiento corticoide podría desencadenar una crisis suprarrenal^{9,13}.

A los 10 días del inicio del tratamiento hormonal sustitutivo, persisten glucemias en rango bajo a pesar de recibir un suplemento de leche de fórmula asociado a la lactancia materna, motivo por el que se decide iniciar tratamiento con hormona de crecimiento s.c. con 0,15 mg/día⁹.

8. Seguimiento de la evolución

La evolución posterior ha sido favorable, se ha disminuido la dosis de levotiroxina por niveles de T_3 en el límite alto de la normalidad y ajustado la dosis de hidrocortisona en relación con el peso.

Las glucemias se han mantenido en rango normal y el niño presenta una adecuada ganancia estaturoponderal.

Se ha instruido a la familia en la forma de proceder en cuanto al tratamiento con hidrocortisona ante situaciones de estrés por proceso intercurrente.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

- Sánchez González E, Carrascosa A, Fernández García JM, Ferrández Longás A, López de Lara D, López Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74: 193.e1-16.
- Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975; 86: 395-8.
- Fernández Lorenzo JR, Couce Pico M, Fraga Bermúdez JM. Hipoglucemia neonatal. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología* 2008; 18: 159-68.
- Leiva Gea I, Ramos JM, Borrás Pérez V, López Siguero JP. Hipoglucemia. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 171-82.
- Pertierra Cortada A, Iglesias Platas I. Hipoglucemia neonatal. *Anales de Pediatría Continuada* 2013; 11: 142-51.
- Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000; 105: 1141-5.
- Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol* 2004; 9: 37-47.
- Kalhan S, Parimi P. Gluconeogenesis in the fetus and neonate. *Semin Perinatol* 2000; 24: 94-106.
- Rodríguez Contreras FJ, Campos Barros A, González Casado I. Actualización del hipopituitarismo congénito. Aspectos clínicos y genéticos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9 (Supl 1): S30-9.
- Kutoglu S, Ozdemir A, Hatipoglu N. Neonatal hypopituitarism: approaches to diagnosis and treatment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019; 11: 4-12.
- Leon M, Muchart J, García-Alix A. Hipoplasia adenohipofisaria congénita aislada. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76: 165-6.
- Castro Feijoo L, Cabanas Rodríguez P, Barreiro Conde J. Aspectos clínicos y terapéuticos del hipopituitarismo congénito. Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. XXVIII curso de posgrado de la SEEP. Madrid: SEEP; 2022.
- Céspedes C, Dionelly A, Forero C. Hipopituitarismo congénito; reporte de caso y revisión de la literatura. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* 2017; 8: 21-9.

Talla baja y la importancia de una exploración minuciosa

Short stature and the importance of a thorough examination

Ana Velázquez González, María Teresa Ovejero García, Blanca Sáez Gallego, Isabel González Casado

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

Introducción

La talla baja es un motivo de consulta muy frecuente al pediatra de atención primaria y de derivación a consultas de endocrinología, y puede ser el signo cardinal de una displasia esquelética. Las displasias esqueléticas son un grupo muy amplio y heterogéneo de enfermedades genéticas caracterizadas por la organización anormal del tejido óseo y cartilaginoso¹. Para llegar al diagnóstico se deben recoger las tallas para obtener la velocidad de crecimiento, realizar una exploración física exhaustiva que permita reconocer los aspectos más característicos de las displasias, como la desproporción corporal, la dismorfia facial o anomalías esqueléticas, realizar una serie ósea y, por último, un estudio molecular dirigido².

1. Motivo de consulta

Se trata de dos hermanas gemelas lactantes de 15 meses derivadas por talla baja y braquidactilia desde el servicio de neonatología al servicio de endocrinología infantil. Presentan adecuado desarrollo psicomotor. Sin procesos intercurrentes.

2. Antecedentes familiares

Padre nacido en 1974. Talla: 176 cm. Desarrollo puberal normal. Sano.

Madre de datos desconocidos (ovodonación).

Hermana de 15 años, sana. Talla: 155 cm.

Antecedentes en rama paterna: abuelos de talla baja (abuela: 145 cm; y abuelo: 160 cm).

Sin otros antecedentes familiares de interés.

3. Antecedentes personales

Gestación gemelar, bicorial, biamniótica, por FIV (ovodonación). Gran prematuridad (EG 25 + 2 semanas) y ambas de peso adecuado para la edad gestacional (p25).

Primera gemela:

Ingresada en servicio de neonatología con los siguientes diagnósticos: maladaptación pulmonar, hemorragia pulmonar leve, displasia broncopulmonar leve (no ha precisado O₂ suplementario en domicilio), ductus arterioso resuelto y escafocefalia intervenida a los 6 meses de edad.

Segunda gemela:

Ingresada en neonatología con los siguientes diagnósticos: displasia broncopulmonar moderada (oxigenoterapia domiciliaria), ductus arterioso con cierre farmacológico, hipertensión pulmonar leve e hipoacusia moderada bilateral portadora de audífonos.

4. Exploración física

Primera gemela:

Frente amplia, dolicocefalia. Proporciones corporales normales. Tórax y abdomen normales. Extremidades: acortamiento y desviación hacia radial del segundo y el tercer dedos de la mano izquierda, menos llamati-

Correspondencia:

Ana Velázquez González

E-mail: anavego91@gmail.com

vos en la mano derecha. Desarrollo puberal Tanner I. Desarrollo neurológico normal.

Antropometría general (Figura 1)

A los 15 meses: peso, 8,4 kg (-1,71 DE según consenso de 2010); talla, 70,5 cm (-2,71 DE según consenso de 2010); e IMC, 16,9 kg/m² (-0,15 DE según consenso de 2010). Superficie corporal de 0,41 m² y braza de 66 cm (normal).

A los 22 meses: peso, 9,8 kg (-1,7 DE según consenso de 2010); talla, 78 cm (-2,2 DE según consenso de 2010); e IMC, 16,11 kg/m² (-0,4 DE según consenso de 2010). Superficie corporal de 0,46 m².

Segunda gemela:

Tórax y abdomen normales. Extremidades: acortamiento del segundo y el tercer dedos de la mano derecha y también del tercero de la mano izquierda, menos llamativo en el otro lado. Desarrollo puberal Tanner I. Desarrollo neurológico normal.

Antropometría general (Figura 2)

A los 15 meses: peso, 10,04 kg (-0,28 DE según consenso de 2010); talla, 70,7 cm (-2,63 DE según consenso de 2010); e IMC, 20,09 kg/m² (+2,27 DE según consenso de 2010). Superficie corporal de 0,44 m² y braza de 66 cm (normal).

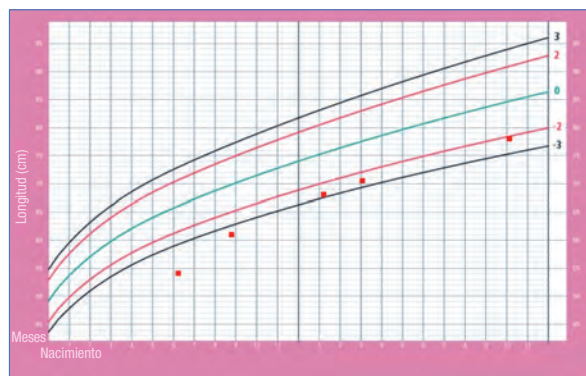


Figura 1. Curva de crecimiento de la primera gemela.

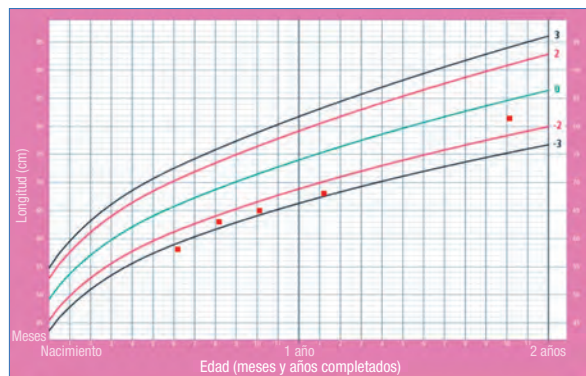


Figura 2. Curva de crecimiento de la segunda gemela.

A los 22 meses: peso, 11,92 kg (-0,1 DE según consenso de 2010); talla, 81,5 cm (-1,1 DE según consenso de 2010); e IMC, 17,95 kg/m² (+0,8 DE según consenso de 2010). Superficie corporal de 0,52 m².

5. Exploraciones complementarias

Primera gemela:

Serie ósea: las anomalías fundamentales están en las manos. Cúbitos distales ligeramente acortados.

En la mano izquierda se aprecia (Figura 3):

- Hipoplasia de la falange medial del tercer, el cuarto y el quinto dedos.
- Anomalías del segundo dedo, con falange medial hipoplásica y dos huesos, uno en cada extremo (el proximal puede corresponder a una falange supernumeraria si la falange conservada es la medial).

En la mano derecha se aprecia (Figura 3):

- Hipoplasia de la falange medial del tercer, el cuarto y el quinto dedos.
- Anomalía morfológica de la epífisis de la falange proximal del tercer dedo, que parece corresponder a una falange accesoria fusionada con la epífisis.
- Anomalías del segundo dedo, con falange de situación hipoplásica y dos huesos, uno en cada extremo (el proximal puede corresponder a una falange supernumeraria si la falange conservada es la medial). Este hallazgo es similar al de la mano izquierda.

Segunda gemela:

Serie ósea: extremo proximal de ambos radios de morfología ligeramente anómala, redondeada y angulada. Retraso en la osificación de las epífisis (en el carpo tan sólo está presente la epífisis distal del cúbito y algunas epífisis de las falanges proximales). Las anomalías fundamentales están en las manos. Los metacarpianos son cortos (excepto el segundo, de longitud más conservada).

En la mano izquierda se aprecia (Figura 4):

- Hipoplasia de la falange medial del cuarto y el quinto dedos.
- Alteración morfológica de la falange proximal y medial del cuarto y el quinto dedos, que son pequeñas, con las proximales ovoideas, que recuerdan a megaepífisis.

En la mano derecha se aprecia (Figura 4):

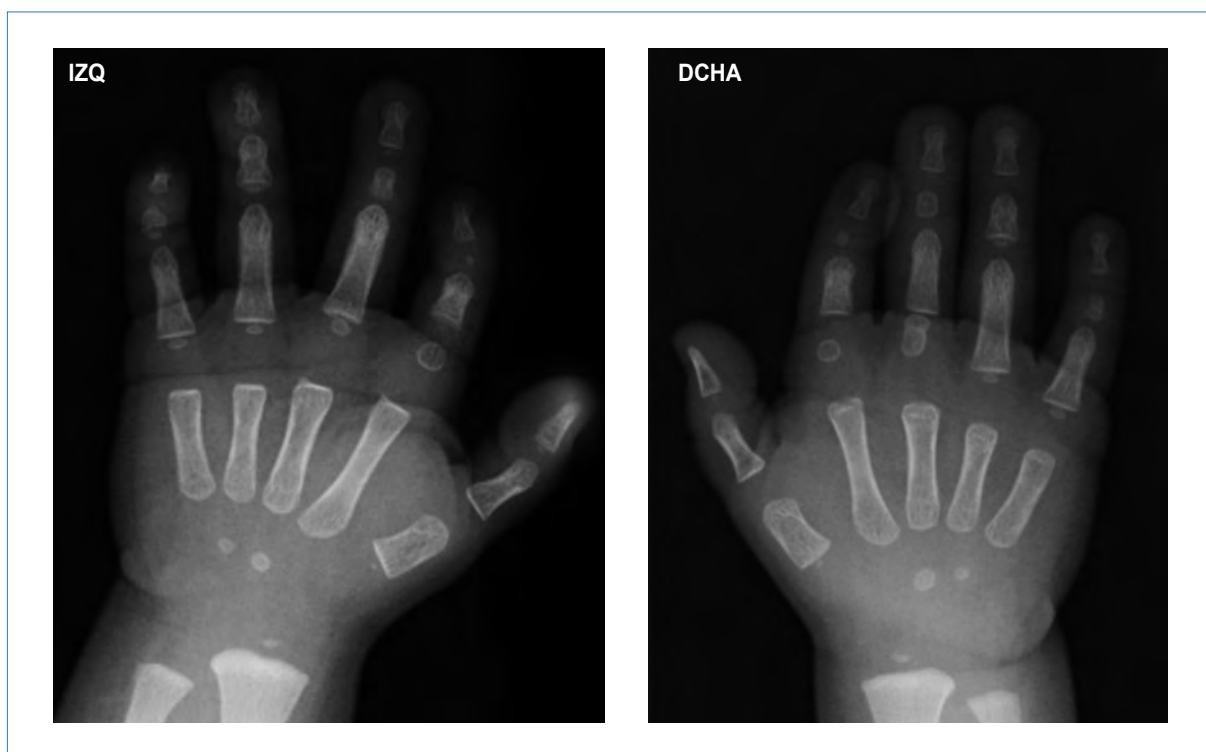


Figura 3. Rx de las manos de la primera gemela.

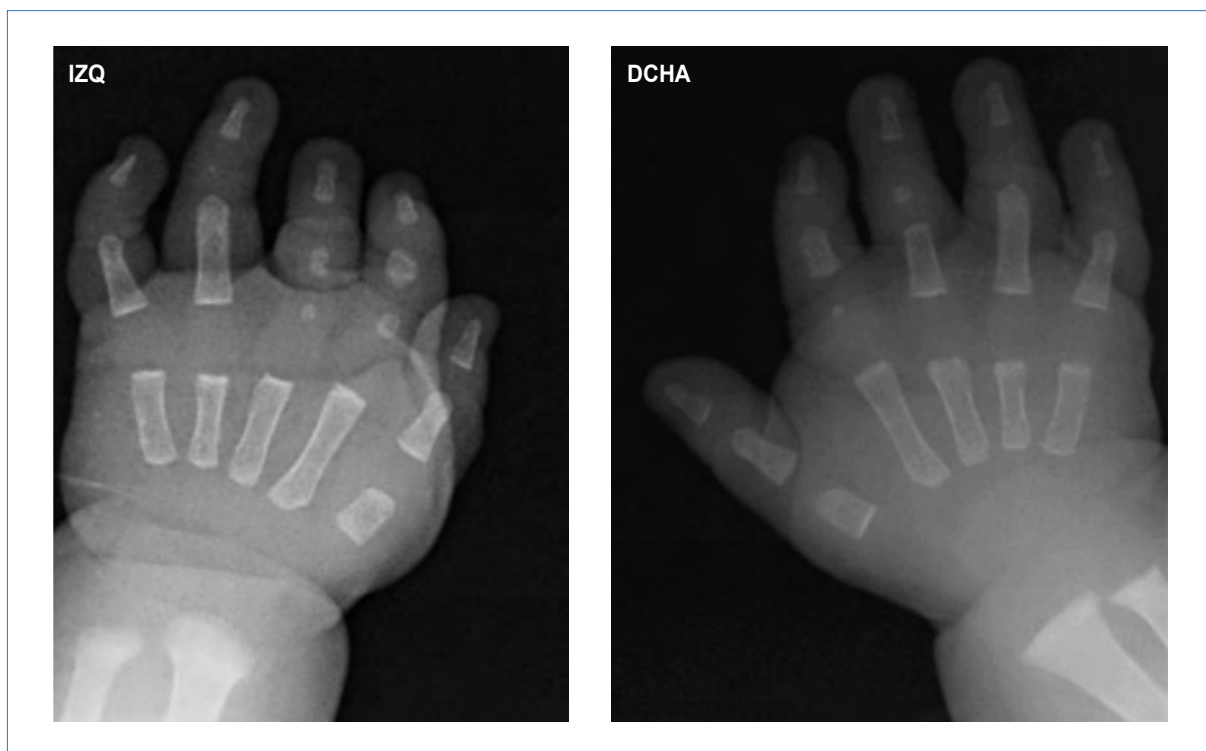


Figura 4. Rx de las manos de la segunda gemela.

- Segundo dedo con hipoplasia de la falange proximal, de morfología ovoidea, y la falange medial hipoplásica, pero de morfología conservada.
- Hipoplasia de la falange medial del tercer, el cuarto y el quinto dedos.

- Ligera hipoplasia de la falange proximal del tercer y el quinto dedos.

Analítica: factores de crecimiento y hormonas tiroideas dentro de la normalidad. Celiaquía negativa.

6. Aproximación diagnóstica

Ante la sospecha de braquidactilia A2, se solicita estudio genético y se realiza panel de displasias esqueléticas (SkeletalSeq). Se encuentra una variante en el gen *GDF5* en heterocigosis: NM-000557.4:c.157dupC;p.(Leu53Profs*41).

Comentarios

El factor de diferenciación de crecimiento 5 (GDF-5) es un factor de crecimiento estrechamente relacionado con las proteínas morfogenéticas del hueso y perteneciente a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β , que interviene en el desarrollo embrionario del esqueleto y las articulaciones. La mayoría de las mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta se asocian a enfermedades graves: condrodisplasia de Grebe, displasia acromesomélica de Hunter-Thomson o síndrome de Du Pan. En cambio, las mutaciones en heterocigosis se asocian a displasias esqueléticas más leves, como es nuestro caso^{3,4}.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Unger S, Superti-Furga A, Rimoin DL. A diagnostic approach to skeletal dysplasias. In Glorieux F, Pettifor J, Jüppner H, eds. *Pediatric bone*. 2 ed. San Diego: Elsevier; 2003. p. 375-401.
2. Heath KE, Sentchordi Montané L. Displasias esqueléticas en endocrinología pediátrica: perspectiva clínica y genética. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2022; 13 (Supl 2): 96-108.
3. Seemann P, Schwappacher R, Kjaer KW, Krakow D, Lehmann K, Dawson K, et al. Activating and deactivating mutations in the receptor interaction site of GDF5 cause symphalangism or brachydactyly type A2. *The Journal of clinical investigation* 2005; 115: 2373-81.
4. Al-Qattan MM, Al-Motairi MI, Al Balwi MA. Two novel homozygous missense mutations in the GDF5 gene cause brachydactyly type C. *Am J Med Genet A* 2015; 167: 1621-6.

Talla baja y síndrome de Klinefelter

Short stature and Klinefelter syndrome

Cristina Vernaza Obando¹, Lourdes Ibáñez Toda²

¹ Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario del Valle. Cali (Colombia)

² Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona (España)

1. Motivo de consulta

Paciente de 2 años y 4 meses, derivado por su pediatra, por antecedente de pequeño para la edad gestacional (PEG) con ausencia de crecimiento recuperador, situándose por debajo del percentil 3 y de su talla diana.

2. Antecedentes familiares

Padres no consanguíneos. Madre de 37 años, menarquia a los 12 años, con antecedente de psoriasis, sin historia de abortos previos. Talla, 153 cm (–1,9 DE).

Padre de 39 años sano. Talla, 163,7 cm (–2,2 DE).

Talla media parental, 164,8 cm (–2 DE).

3. Antecedentes personales

Antecedentes perinatales: primer embarazo controlado sin incidencias; parto vaginal a la semana 38 de gestación, distócico con necesidad de espátula.

Peso al nacer, 2.500 g (–1,6 DE); longitud al nacer, 42 cm (–4,5 DE); perímetro cefálico, 32 cm (–1,3 DE), buena adaptación neonatal, requiere hospitalización por hiperbilirrubinemia con necesidad de fototerapia.

Desarrollo psicomotor adecuado. Vacunas al día. Sin antecedentes patológicos, quirúrgicos o farmacológicos.

4. Exploración física

Peso: 10 kg (–2,4 DE); talla: 78,1 cm (–4,3 DE) (Figura 1); e IMC: 16,4 kg/m² (–0,1 DE). Constantes normales. No hay rasgos dismórficos. Proporciones de segmentos corporales normales. Mucosa oral hidratada. No se palpa bocio ni adenopatías. Ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos. Ambos campos pulmonares normoventilados sin ruidos sobreagregados. Abdomen blando, depresible, sin masas ni megalias.

Pene de longitud normal, estadio Tanner A1P1G1, testículos en bolsa 2 cm³/2 cm³. Desarrollo psicomotor adecuado para su edad.

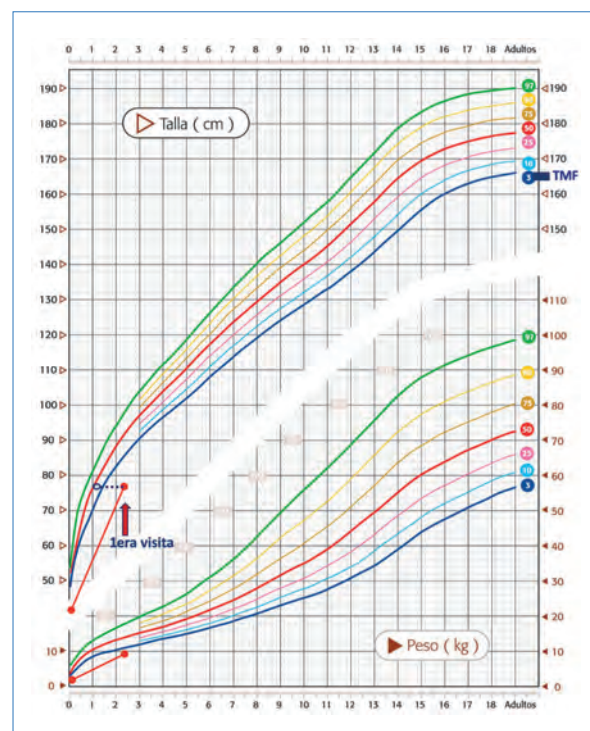


Figura 1. Gráfica de crecimiento de la primera visita.

Correspondencia:
Lourdes Ibáñez Toda
E-mail: lourdes.ibanez@sjd.es

5. Exploraciones complementarias

Edad ósea (EO) retrasada aproximada de 1,3 años (Greulich-Pyle). Marcadores de celiaquía negativos.

Análítica sanguínea (AS) con hemograma, función hepática, renal y tiroidea normal:

- Hemograma: Hb, 12,5 g/dL; HTO, 35%; y PLT, 316.000.
- Glucemia, 70 mg/dL.
- ALT, 33 UI/L; y AST, 14 UI/L.
- Creatinina, 0,92 mg/dL; y urea, 38 mg/dL.
- IgA total, 293 mg/L; e IgA antitransglutaminasa, 9 U/mL (normal).
- TSH, 2,46 mUI/L; y T₄L 15,4 pmol/L.
- IGF-I, 85 ng/mL (VN: 77-148).
- Colesterol total, 196 mg/dL; HDL, 72 mg/dL; LDL, 113 mg/dL; y TGL, 57 mg/dL.

Se amplían estudios de talla baja para evaluar la posibilidad de iniciar tratamiento con rhGH con criterio de déficit de GH; sin embargo, ambos test de estimulación de GH son normales, con picos > 7,4 ng/mL:

- 1.º test de estimulación para GH con clonidina, con pico normal:

Tiempo (min)	0'	90'
GH (ng/mL)	2,1	12,4

- 2.º test de estimulación para GH con L-dopa-carbidopa, con pico normal:

Tiempo (min)	0'	30'	60'
GH (ng/mL)	4,7	37,2	18,5

6. Aproximación diagnóstica

Talla baja (en este caso por estatura inferior a -2 DE para edad y sexo de la población a la que pertenece y por estatura inferior a -2 DE de su talla media parental):

- Idiopática → Descartada por su antecedente de PEG.
- Patológica:
 - Desproporcionada → Poco probable, los segmentos corporales son normales. Sin embargo,

precisa seguimiento, ya que pueden variar en el tiempo.

- Proporcionada:

- Enfermedades crónicas: en AS se descarta anemia, hipotiroidismo, enfermedad celíaca y patología renal o hepática.
- Antecedente de PEG sin crecimiento recuperador → Cumple con los criterios: longitud al nacer < -2,5 DE y talla actual < -2,5 DE y < 1 DE de su talla diana.
- Déficit de hormona de crecimiento → Se descarta al tener dos test de estímulo para GH normales.
- Causas genéticas: no hay fenotipo particular sugestivo de síndromes.

7. Aproximación terapéutica

Los pacientes con talla baja y antecedente de PEG sin crecimiento recuperador tienen indicación de tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) a partir de los 4 años de edad, en dosis de 0,035-0,05 mg/kg/día.

En este paciente se inicia el tratamiento a los 3 años y 10 meses con dosis de 0,035 mg/kg/día, en contexto de un ensayo clínico que evalúa la rhGH en pacientes con antecedente de PEG. Al inicio del tratamiento: peso, 11,4 kg (-2,2 DE); talla, 88 cm (-3,7 DE); e IMC, 14,7 kg/m² (-0,8 DE).

8. Seguimiento de la evolución

Recibe tratamiento con rhGH durante un año con buena respuesta; velocidad de crecimiento (VC) de 12 cm/año, alcanzando el p3 a los 4 años y 10 meses. Peso, 16,1 kg (-1 DE); talla, 100,2 cm (-2,2 DE); e IMC, 16 kg/m² (+0,1 DE).

Tras suspender el tratamiento por finalización del ensayo clínico, disminuye la VC a 3,7 cm/año los primeros seis meses, manteniéndose después en el percentil paralelo al p3. A los 8 años 3 meses vuelve a presentar estancamiento de la talla, con VC de 3 cm/año. Se realiza RM cerebral que es normal y se reinicia tratamiento con rhGH con criterio de PEG sin crecimiento recuperador, mejorando nuevamente la velocidad de crecimiento a 7 cm/año. A partir de los 5 años se detectan dificultades globales de aprendizaje y para las relaciones sociales, y se inicia seguimiento multidisciplinario por neuropsicología y psiquiatría en un centro de salud mental infanto-juvenil (CSMIJ). A los 8 años estos problemas se hacen más marcados, y se inicia tratamiento con metilfenidato tras diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Inicia la pubertad de manera espontánea a los 12 años 0 meses con escaso desarrollo de caracteres sexuales secundarios y progresión lenta. A los 14 años, debido a la falta de incremento del volumen testicular por encima de 8 cm³, combinado con las dificultades de aprendizaje, se sospecha síndrome de Klinefelter, y se realiza cariotipo que detecta 47,XXY, confirmando el diagnóstico (Figura 2). Se inicia tratamiento sustitutivo con cipionato de testosterona intramuscular a dosis de 50 mg cada tres semanas.

Tras inicio de testosterona, se logra mejoría del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, con aumento del tamaño del pene y del vello corporal, sin progresión del tamaño testicular. Se aumenta la dosis de testosterona cada seis meses, controlando los niveles de gonadotropinas y testosterona sérica, hasta llegar a 200 mg cada tres semanas.

Se realiza DMO, que es normal.

A partir de los 13 años aumenta rápidamente de peso, con poca adherencia a las pautas de alimentación saludable y actividad física, con empeoramiento del IMC en los siguientes meses, en rango de sobrepeso. A los 15 años y medio, la AS destaca hiperglicemia en ayunas de 110 mg/dL, resto de AS con perfil lipídico, función renal, función tiroidea y transaminasas normales. Se realiza TTOG que descarta intolerancia a la glucosa, y muestra aumento de las concentraciones de insulina a los 30, 60, 90 y 120 minutos, con valores a los 120 minutos muy superiores al valor basal. Se inicia tratamiento con metformina en dosis de 850 mg/día.

Tiempo (min)	0'	30'	60'	90'	120'
Glucosa (mg/dL)	81	131,4	135	131,4	117
Insulina (mU/L)	9,9	88,4	102	99,3	76,6



Figura 2. Cariotipo.

A los 16 años 7 meses, con velocidad de crecimiento < 2 cm/año y EO de 16 años, se finaliza el tratamiento con rhGH. Última visita por endocrino a los 19 años, con peso de 66,6 kg (-0,7 DE), talla de 168,5 cm (-1,4 DE), IMC de 23,5 kg/m² (-0,06 DE), estadio Tanner A4P4G2 y testes de 6 cm³/8 cm³.

Se suspende metformina, se mantiene testosterona 200 mg cada tres semanas intramuscular y se da el alta con control por su médico de cabecera.

Comentarios

El diagnóstico de SK en la niñez es difícil debido a las pocas manifestaciones que presentan antes de iniciar la pubertad¹. En este caso, la talla baja dificultó la sospecha diagnóstica, ya que una de las principales características de estos pacientes es que cursan con talla alta o talla por encima de la talla diana, secundaria a un exceso de gen *SHOX* por el cromosoma X extra². Se han descrito pacientes con SK que han requerido tratamiento con rhGH por déficit de GH asociado^{3,4}. La mayoría de los estudios describen una antropometría al nacer normal, y sólo uno encontró una mayor prevalencia de PEG comparándolos con la población general^{5,6}. Sin embargo, en la bibliografía revisada no se encontró descripción de tratamiento con rhGH en pacientes con SK con criterio de PEG. Este caso tuvo una buena respuesta al tratamiento con rhGH y alcanzó una talla final por encima de la talla diana (Figura 3). La sospecha diagnóstica se basó en la ausencia de progresión de la pubertad, lo que, unido a los proble-

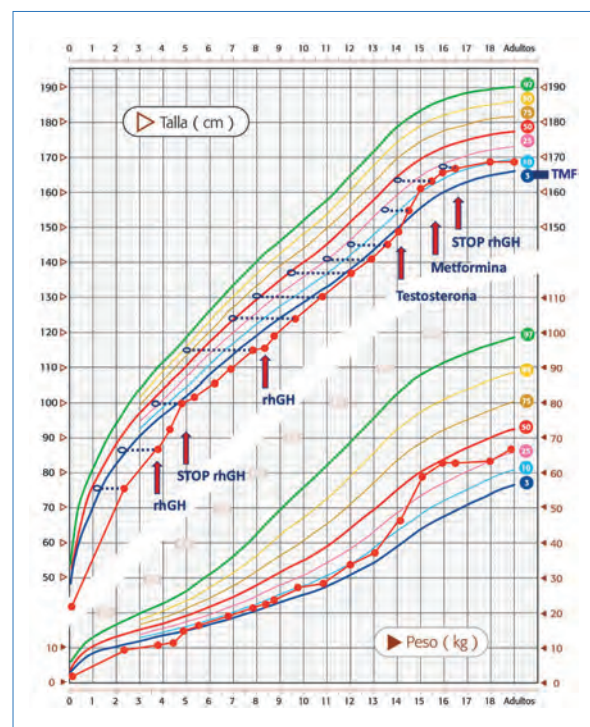


Figura 3. Gráfica de crecimiento completa.

mas escolares y de comportamiento, hizo pensar en el SK. Por consiguiente, es importante recordar que, ante un paciente de sexo masculino con pubertad detenida, debe descartarse el SK de forma sistemática e independientemente de su talla.

Conflictos de intereses

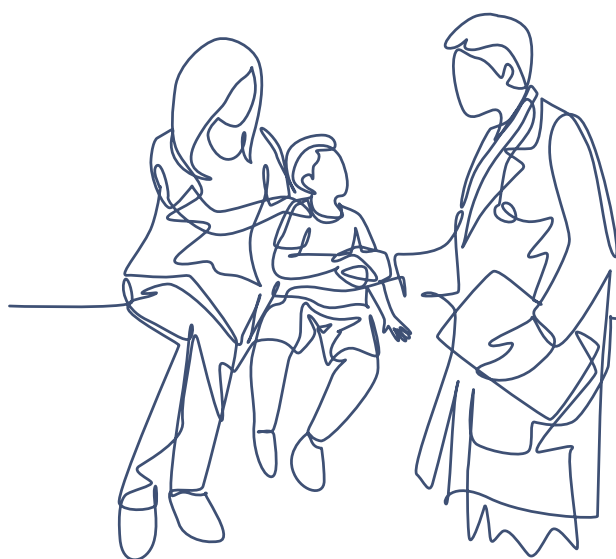
Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Bojesen A, Juul S, Hojbjerg G. Prenatal and post-natal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 622-6.
2. López JP. Manejo del paciente con síndrome de Klinefelter. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5 (Suppl): 85-90.
3. Bahílo-Curieses MP, Fournier-Carrera M, Morán-López J, Martínez-Sopena MJ. Klinefelter syndrome and short stature: an unusual combination. *Endocr* 2011; 39: 294-5.
4. Sanz Marcos N, Turón Viñas A, Ibáñez Toda L. Síndrome de Klinefelter de presentación atípica. *An Pediatr* 2013; 79: 112-5.
5. Dotters-Katz S, Humphrey WM, Senz KL, Lee VR, Shaffer BL, Caughey AB. The impact of prenatally diagnosed Klinefelter Syndrome on obstetric and neonatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203: 173-6.
6. Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B, Chirico MR, Zanon GF, Foresta C. Genetic alterations associated with cryptorchidism. *JAMA* 2008; 300: 2271-6.



CASOS
CLÍNICOS
2022

PRIMER PREMIO

Déficit del transportador MCT8 tras estudio de hipotonía en un lactante

MCT8 carrier deficiency after a hypotonia study in an infant

Teresa García Castellanos, David Molina Herranz, Antonio de Arriba Muñoz

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza (España)

Resumen

Introducción

El síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD) es un trastorno producido por déficit del transportador de monocarboxilato 8 (MCT8), transportador específico de las hormonas tiroideas a nivel cerebral y en determinados órganos. El patrón de herencia es ligado al cromosoma X y produce un cuadro neurológico grave de inicio precoz en el varón, en el que predomina la hipotonía.

Caso clínico

Se presenta el caso de un lactante de 10 meses con hipotonía axial y periférica, y escasa movilidad espontánea, sin lograr sostén cefálico ni sedestación. Se realiza estudio de hipotonía que incluye, entre otros exámenes complementarios, un estudio metabólico y neurofisiológico periférico completo. Se objetivan retraso de la mielinización en la resonancia magnética cerebral y alteraciones del perfil tiroideo, con el patrón característico de disminución de T_4 y rT_3 (T_4 libre: 0,83 ng/dL [VN: 0,58-1,64]), aumento de T_3 (T_3 libre: 6,58 pg/mL [VN: 2,57-4,92]) y niveles normales o ligeramente elevados de TSH (TSH: 9,31 μ UI/mL [VN: 0,38-5,33]). El exoma a tríos detecta una variante probablemente patógena c.359C>T; p.(Ser120Phe), *mis-sense*, en hemicigosis en el exón 1 del gen *SLC16A2*, heredada de la madre.

Conclusiones

El síndrome de Allan-Herndon-Dudley o déficit de MCT8 presenta un perfil tiroideo característico (dis-

minución de T_4 y rT_3 , aumento de T_3 y niveles normales o ligeramente elevados de TSH) y alteraciones en la mielinización cerebral en la resonancia. El inicio puede ser muy similar a una enfermedad neuromuscular, por lo que es importante la determinación de un perfil tiroideo completo ante todo lactante varón hipotónico. Se están desarrollando diferentes alternativas terapéuticas, y destaca el ácido triyodoti-roacético, un análogo de la hormona tiroidea independiente de MCT8, por lo que es importante un diagnóstico precoz.

Palabras clave: Hipotiroidismo. Hipotonía. Hormonas tiroideas. Síndrome de Allan-Herndon-Dudley. *SLC16A2*. Transportador de monocarboxilatos 8.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidence.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Introduction

Allan-Herndon-Dudley syndrome is a disorder caused by a deficiency of the monocarboxylate transporter 8 (MCT8), a specific transporter of thyroid hormones, mainly in the brain. The inheritance is linked to the X chromosome and produces an early onset of severe neurological disorder in males, in which hypotonia predominates.

Correspondencia:

Teresa García Castellanos

E-mail: tgcastellanos24@gmail.com

Case report

A 10-month-old infant with axial and peripheral hypotonia and low level spontaneous physical activity, without head support or sitting. A hypotonia study is performed, which includes a complete peripheral neurophysiological and metabolic study. Delayed myelination was observed on brain magnetic resonance imaging and alterations in the thyroid profile, with the characteristic pattern of decreased T4 and rT3 (free T4 0.83 ng/dL (N: 0.58-1.64)), increased T3 (free T3 6.58 pg/mL (N 2.57-4.92)), and normal or slightly elevated levels of TSH (TSH 9.31 μ UI/mL (N: 0.38-5.3)). The trios exome detects a probably pathogenic variant c.359C>T; p.(Ser120Phe), missense, in hemizyosity in exon 1 of the SLC16A2 gene, inherited from the mother.

Conclusions

The Allan-Herndon-Dudley syndrome or MCT8 deficiency presents a characteristic thyroid profile and alterations in brain myelination on MRI. Onset can be very similar to a neuromuscular disease, so determination of a complete thyroid profile is important for every hypotonic infant. Early diagnosis is important because different therapeutic alternatives are being developed, like triiodothyroacetic acid, a thyroid hormone analogue independent of MCT8.

Key words: Allan-Herndon-Dudley syndrome. Hypothyroidism. Hypotonia. Monocarboxylate transporter 8. SLC16A2. Thyroid hormones.

Conflict of interests

The authors declare that they have no potential conflicts of interest.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Published by Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Open Access article under CC-BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Molina Herranz D, Moreno Sánchez A, Fariña Jara M, Pérez Delgado R, Labarta Aizpún J, Sánchez Marco S, Izquierdo Álvarez S, López Pisón J. Síndrome de Allan-Herndon-Dudley: un diagnóstico a descartar ante todo lactante varón con hipotonía sin causa determinada. *Andes pediatr.* 2022;93(3): 428-433. Disponible en: doi:10.32641/andespediatr.v93i3.3904 [Accessed 7 nov. 2023].

Paciente con restricción del crecimiento pre- y posnatal asociado a hipoplasia suprarrenal y otras características

Patient with pre- and postnatal growth restriction associated with adrenal hypoplasia and other characteristics

Laura Buceta Cuéllar, Ana Coral Barreda Bonis, Isabel González Casado

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

Introducción

Describimos el caso clínico de una lactante de 11 meses, con antecedente de PEG, que es remitida por alteración del perfil tiroideo en contexto de diarrea crónica e infecciones de repetición. En contexto de sepsis se diagnostica insuficiencia suprarrenal secundaria a hipoplasia suprarrenal. Dada la evolución auxológica, y ante la normalidad de los estudios complementarios, inicia tratamiento con GH a los 4 años, con respuesta subóptima y retirada a los 2 años desde su inicio. Tras la inclusión en el exoma se formaliza el diagnóstico: síndrome MIRAGE, que aúna las patologías originales que presentaba nuestra paciente.

1. Motivo de consulta

Interconsultada desde el servicio de gastroenterología por alteración en el perfil de hormonas tiroideas (patrón compatible con hipotiroidismo central) en paciente en estudio por diarrea crónica e infecciones de repetición. Como antecedente, presenta talla baja desde el nacimiento (PEG). Sin aparente sintomatología de hipotiroidismo.

2. Antecedentes familiares

Madre de 31 años, sana. GAV: 2-0-2. Talla: 155 cm. Menarquia a los 12 años.

Padre de 34 años, sano. Talla: 178 cm. Desarrollo tardío.

Hermano de 2 años, sano.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado. Cesárea programada por CIR y oligoamnios severo a las 37 semanas. PEG asimétrica.

Antropometría neonatal: peso, 1.660 g (-2,76 DE); longitud, 43 cm (-2,46 DE); y perímetro cefálico, 33 cm (p41, -0,25 DE). Apgar 9/10.

Ingresó el primer mes de vida en neonatología de su hospital de origen con diagnósticos de hipoglucemia neonatal transitoria, microcalcificaciones cerebrales en ganglios de la base (fondo de ojo y estudio de CMV normal) y dificultad respiratoria que precisó soporte con CPAP, infección por VRS y neumopatía persistente. Se remitió a la paciente a nuestro centro por neumopatía persistente y fallo de medro con diarrea crónica.

En nuestro centro se diagnostica de neumopatía por ERGE tras descartar fibrosis quística (tránsito intestinal y fibrobroncoscopia compatible). Además, se añade diarrea por rotavirus, candidiasis del pañal y foramen oval permeable.

Posteriormente tiene ingresos de repetición en el hospital de origen por infecciones respiratorias, con estudio inmunológico normal.

En el momento de la derivación presenta retraso del desarrollo psicomotor; con 11 meses tiene sostén cefálico, pero aún no ha logrado estabilidad con la sedestación.

Correspondencia:

Laura Buceta Cuéllar

E-mail: laurabucetac@gmail.com



Figura 1. Rasgos faciales de la exploración física.

4. Exploración física

Antropometría: peso, 5,3 kg (−4,1 DE); longitud, 52 cm (−9 DE); e IMC, 19,6 kg/m² (p89, +1,25 DE).

Buen estado general. Cara triangular (Figura 1). Distrófica. Sin estigmas cutáneos de interés. Cabeza/cuello normoconfigurados. No hay bocio. ACP: MVB, sin ruidos ni distrés. No hay soplos. Abdomen blando, depresible. Sin masas ni megalias. Desarrollo puberal: Tanner I.

5. Exploraciones complementarias

Inicialmente se realiza seguimiento con perfiles tiroideos seriados que muestran un patrón de hipotiroidismo central con T₄L baja (Tabla 1). Se realiza ecografía tiroidea, que es normal, y RM cerebral con retraso de la mielinización para la edad en la cápsula interna y la externa, con la hipófisis sin evidencia de alteraciones. Se realiza un estudio basal de talla baja, incluyendo cariotipo, que es normal.

Evolutivamente, en procesos de infección que terminan en sepsis, se objetiva hiperpigmentación en relación con cifras de ACTH anormalmente altas (837 y 215,9 pg/mL) para cortisolemias 'normales', aunque inadecuadas al estado de sepsis (14,8 y 25,4 µg/dL). Integridad del eje mineralocorticoide e iones.

Tabla 1. Perfil tiroideo inicial.

	26/11/2014	24/11/2014	18/11/2014	26/09/2014
TSH (0,8-6,26)	1,36	1,82	0,82	0,78 ▼
T ₄ L (0,89-1,76)	0,77 ▼	0,71 ▼	0,75 ▼	1,09

Se completa estudio con test de hipoglucemia insulínica (glucosa, 27 mg/dL); ACTH, 1.442 pg/mL; cortisol basal, 10,3 µg/dL → pico 21,9 µg/dL y GH que sube a 10 ng/mL; y test de ACTH con cortisol basal 8 µg/dL → pico 15,7 µg/dL. Llamaron nuevamente la atención las cifras elevadas de ACTH y cortisolemia con pico parcial en el test de ACTH.

Por ello, con diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria, se solicitan anticuerpos antsuprarrenales, que son negativos, ácidos grasos de cadena larga, que son normales, y ecografía y posterior RM abdominal con imágenes compatibles con glándulas suprarrenales hipoplásicas-atróficas.

Ampliando el estudio etiológico se investiga la posibilidad de síndrome de resistencia a ACTH/déficit familiar de glucocorticoides, y los genes mayoritarios (*MC2R* y *MRAP*) son negativos; así como el síndrome IMAGE (*Intrauterine growth retardation, Metaphyseal dysplasia, Adrenal hypoplasia, Genital anomalies*), con serie ósea con hallazgos inespecíficos y gen *CDKN1c* (11p15) negativo.

Otros estudios centrados en la talla baja incluyeron cariotipo, Silver-Russell, panel de displasias esqueléticas y panel clínico (1500 genes), y fueron negativos.

Finalmente, fue la secuenciación masiva del exoma del trío la que detectó dos variantes *de novo* en el gen *SAMD9*: la variante c.3211T>A; p.(Leu1071Met), probablemente patógena, y la variante c.4586G>A; p.(Arg1529His), de significado clínico incierto, correspondientes al síndrome MIRAGE, acrónimo que agrupa las manifestaciones de Mielodisplasia, Infecciones de repetición, Restricción del crecimiento, hipoplasia Adrenal, afectación Genital y Enteropatía, que encajan con el cuadro clínico de nuestra paciente.

6. Aproximación diagnóstica

En resumen, la paciente originalmente fue remitida por un patrón de hipotiroidismo central, en contexto de talla baja secundaria a PEG, sumados a diarrea y neumopatía por ERGE. Las infecciones de repetición llevaron al diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria por hipoplasia suprarrenal. Tras los múltiples exámenes complementarios, fue el exoma el que concluyó el síndrome MIRAGE.

7. Aproximación terapéutica

Tratamiento farmacológico previo: oxígeno domiciliario nocturno, omeprazol y loperamida.

Siguiendo los diagnósticos que hemos mencionado, la paciente recibió tres tratamientos por nuestra parte:

- Tratamiento 1: se inició tratamiento con levotiroxina 12,5 µg/día a los 11 meses de vida, realizando ajustes según perfil tiroideo.
- Tratamiento 2: se inició tratamiento con hidrocortisona 10 mg/m²/día a los 18 meses de vida, mantenido hasta la fecha, con mejoría de los procesos infecciosos.
- Tratamiento 3: dadas la negatividad de los resultados genéticos y la evolución auxológica, se solicita tratamiento con r-hGH (Figura 2) bajo indicación de PEG a los 4 años con respuesta límite durante el 1.º año ($\Delta +0,65$ DE) y estancamiento posterior, por lo que se retira a los 2 años tras su inicio.

8. Seguimiento de la evolución

En relación con otros riesgos descritos en la bibliografía, las citopenias y la mielodisplasia suelen presentarse de forma temprana, sobre todo la plaquetopenia y, en mujeres, se han descrito ovarios

disgenéticos o hipoplásicos. Actualmente nuestra paciente está pendiente de biopsia de médula ósea, aunque la fórmula sanguínea periférica es normal hasta la fecha, y se realizó ecografía pélvica sin lograrse identificar ovarios, por lo que posteriormente se solicitó una resonancia magnética nuclear en la que se identificó un útero de morfología prepuberal normal, junto con dos posibles imágenes sugestivas de pequeños ovarios. Se vigilará la función ovárica evolutivamente.

Comentarios

Presentamos un caso de talla baja con antecedente de PEG y múltiples comorbilidades. El diagnóstico de hipoplasia suprarrenal planteó la posibilidad del síndrome IMAGE (crecimiento Intrauterino restringido, displasia Metafisaria, hipoplasia Adrenal congénita y anomalías Genitourinarias –varones–), aunque lamentablemente la serie ósea no fue informativa y el estudio genético no lo confirmó.

Sin embargo, el cuadro de nuestra paciente, el síndrome MIRAGE, como mencionamos anteriormente, agrupa un mayor espectro clínico, incluyendo además enteropatía e infecciones de repetición, ambas presentes en nuestro caso. Se debe a mutaciones activadoras en *SAMD9*, en el cromosoma 7q, gen represor del crecimiento y de la proliferación celular. Es una patología poco frecuente (unos 40 casos notificados), con una expresión fenotípica variable. La identificación de la insuficiencia suprarrenal es importante y muy frecuente, ya que sucede en el 94% de los pacientes descritos.

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinar y dirigido a los problemas presentes en su evolución. Por último, hay pocas publicaciones en relación con la afectación del crecimiento que presentan estos pacientes en términos de talla final, así como su respuesta al tratamiento con GH, si bien la posibilidad de mielodisplasia limitará esta cuestión.

El caso que aportamos es un caso complejo, con diferentes comorbilidades y poco frecuente. El diagnóstico genético del síndrome MIRAGE fue tardío en su evolución, mediado por la reciente aparición de nuevas técnicas de diagnóstico molecular, como es el exoma. Así, con los conocimientos actuales, hemos de poner especial interés en el diagnóstico de los pacientes con antecedente de PEG y otras patologías a la hora de su inclusión para tratamiento con r-hGH. A medida que aparezcan nuevos casos publicados del síndrome MIRAGE, será posible dilucidar la evolución del crecimiento de nuestro caso, así como el pronóstico del resto de patologías.

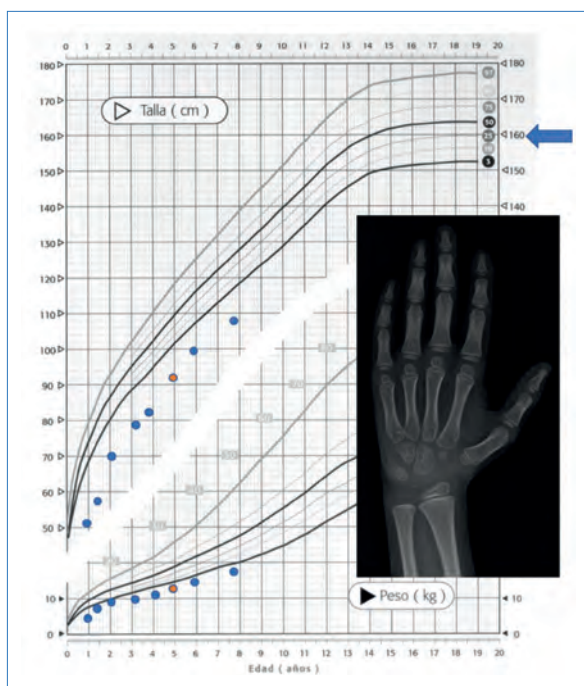


Figura 2. Gráfica de crecimiento en la que se observa inicio de tratamiento con hormona de crecimiento (en naranja) y evolución posterior. Además, se observa edad ósea de 4,5 años.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Tanase-Nakao K, Olson TS, Narumi S. MIRAGE syndrome. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
2. Chin X, Sreedharan AV, Tan EC, Wei H, Kuan JL, Ho CWW, et al. MIRAGE syndrome caused by a de novo c.3406G>C (p. Glu1136Gln) mutation in the SAMD9 gene presenting with neonatal adrenal insufficiency and recurrent intussusception: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet] 2021; 12: 1204.
3. Narumi S, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, et al. SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet* 2016; 48: 792-7.
4. Perisa MP, Rose MJ, Varga E, Kamboj MK, Spencer JD, Bajwa RPS. A novel SAMD9 variant identified in patient with MIRAGE syndrome: further defining syndromic phenotype and review of previous cases. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27726.

Galactorrea e hiperprolactinemia. ¿Diagnóstico de adenoma hipofisario o puede existir otra causa endocrinológica?

Galactorrhea and hyperprolactinaemia: diagnosis of pituitary adenoma or could there be another endocrinological cause?

Mirian Castañares Saiz¹, Pablo Alonso Rubio², Laura Bertholt Zuber², Teresa Torre González¹

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

² Servicio de Pediatría-Endocrinología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

1. Motivo de consulta

Paciente mujer de 11 años remitida a urgencias por su pediatra ante sospecha de prolactinoma. Refiere galactorrea de cinco días de evolución y alteración analítica hormonal. Refiere visión borrosa de dos semanas de evolución. Sin cefalea ni vómitos. Hábito estreñido, niega astenia o anorexia.

2. Antecedentes familiares

Sin antecedentes familiares de enfermedad endocrinológica.

3. Antecedentes personales

Sin ingresos ni enfermedad previa de interés. Sin antecedente de intervención quirúrgica. Sin tratamientos previos ni actuales. No hay menarquia. Sin tratamientos médicos previos significativos.

4. Exploración física

Buen estado general, frialdad acra, normohidratada. Auscultación cardiopulmonar normal.

Abdomen globuloso, blando, depresible, no doloroso en la palpación, sin masas ni megalias.

Piel sin alteraciones. Adipomastia con S3 izquierdo y S2 derecho, sin secreción ni signos inflamatorios locales. Pubarquia (P1). Abundante vello fino en la espalda, sin axilarquia.

Tiroides con aumento leve de tamaño, no se palpan masas. Exploración neurológica en límites normales.

Somatometría: peso, 42,2 kg (p49, -0,02 DE); talla, 136,5 cm (p7, -1,46 DE); P/T, 122%; e índice de masa corporal (IMC), 22,65 kg/m² (+0,78 DE).

5. Exploraciones complementarias

Aporta analítica solicitada por su pediatra en la que se constata una moderada hiperprolactinemia de 94,2 ng/mL, hipotiroidismo franco con TSH en el suero de 2.366 mUI/L con valores de T₄L disminuidos, <0,1 ng/mL (0,86-1,4). Asimismo, se detecta hipertransaminasemia (GPT, 167 U/L; y GOT, 142 U/L), hipertrigliceridemia de 573 mg/dL, hipercolesterolemia de 374 mg/dL (a expensas de colesterol no HDL de 331 mg/dL) y CPK elevada de 813 U/L (34-145). Hemograma sin alteraciones significativas.

Ante el diagnóstico de hipotiroidismo primario franco, se decide ingreso hospitalario para completar estudio por preocupación familiar. Se solicita ecografía tiroidea (Figura 1) con hallazgo de enfermedad tiroidea difusa (parénquima hiperecogénico y vascularización aumentada), lo que sugiere una tiroiditis difusa. Se solicita determinación de anticuerpos tiroideos, con resultados pendientes en el momento del alta.

Durante el ingreso hospitalario es valorada por oftalmología, con diagnóstico de posible efecto refractivo

Correspondencia:

Mirian Castañares Saiz

E-mail: mirianbach2@gmail.com

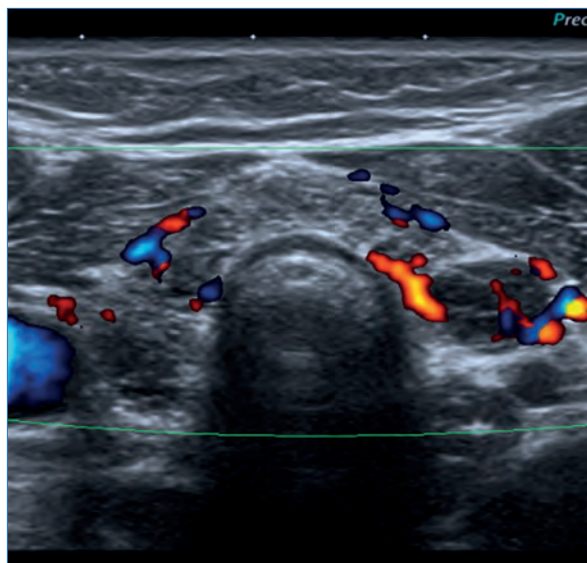


Figura 1. Corte transversal de ecografía de tiroides.

sin otros hallazgos patológicos, y por cardiología infantil, que realiza ecocardiograma que muestra un corazón estructural y funcionalmente normal, sin signos de derrame pericárdico.

6. Aproximación diagnóstica

Hipotiroidismo primario grave de probable origen autoinmune. Asocia hiperprolactinemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y aumento de la CPK secundarias al hipotiroidismo.

7. Aproximación terapéutica

En el momento del alta hospitalaria, 24 horas tras el ingreso, se inicia tratamiento sustitutivo con levotiroxina con dosis de 100 µg/día (2,36 µg/kg/día).

8. Seguimiento de la evolución

El resultado positivo de los anticuerpos tiroideos antitiroglobulina, 170,19 UI/mL (≤ 70 UI/mL), y anti-TPO, 97,36 UI/mL (≤ 90 UI/mL), confirmaron el origen autoinmune.

Tras un mes de tratamiento, desaparecieron los signos visuales referidos y se normalizó el ritmo intestinal. Sin embargo, la paciente refería presentar episodios de cefalea frontal sin signos de alarma. Por ello, se solicitó una resonancia magnética cerebral. Posteriormente, en controles clínicos, la paciente se encontraba totalmente asintomática.

Somatométricamente, a los tres meses, el peso se había reducido 5,3 kg, con una disminución de P/T hasta el 98% y reducción del IMC a $-0,25$ DE. Presen-

taba una velocidad de crecimiento muy aumentada de 14,9 cm/año ($+6,7$ DE), con un aumento del percentil de talla hasta un p12 ($-1,15$ DE).

Al mes de tratamiento, la función tiroidea se había normalizado, y los valores de TSH y T_4L se encontraron en rango normal: TSH, 2,8 mUI/L (0,67-4,16); y T_4L , 1,35 ng/dL (0,86-1,4). A los tres meses de haber iniciado el tratamiento sustitutivo con levotiroxina se disminuyó la dosis de levotiroxina a 75 µg/día (2,02 µg/kg/día), por valor de TSH discretamente disminuido por debajo de rango normal.

Al mes de tratamiento, se había normalizado el perfil lipídico y la cifra de CPK. Las transaminasas habían disminuido respecto a la determinación inicial, continuando elevadas por encima de rango normal (GPT, 78 U/L; y GOT, 55 U/L). Posteriormente se normalizaron las transaminasas.

La resonancia magnética (RM) cerebro-hipófisis (Figura 2) se realizó a los tres meses del diagnóstico y mostró un aumento de tamaño de la adenohipófisis, compatible con hiperplasia hipofisaria, mayor que el aumento fisiológico de la hipófisis que se produce en el período puberal.

Comentarios

Ante una niña con galactorrea debe solicitarse una determinación de prolactina. La detección de un valor de prolactina basal mayor de 20 ng/mL conlleva el diagnóstico de hiperprolactinemia. En esta situación, antes de solicitar una resonancia magnética cerebral en busca de una tumoración, es obligatorio descartar causas fisiológicas, farmacológicas y enfermedades que puedan producir una hiperprolactinemia secundaria. Ante ausencia de causa explicable de hiperprolactinemia, debería solicitarse una RM cerebral en búsqueda de tumoración sellar^{1,2}.

Sin embargo, previamente resulta importante descartar una enfermedad endocrinológica que pueda producir una hiperprolactinemia secundaria, un hipotiroidismo grave que conduzca a una hiperplasia hipofisaria tirótrofa².

La hiperplasia hipofisaria tirótrofa se trata de una entidad poco frecuente, que en edad pediátrica se ha descrito en hipotiroidismos primarios no tratados de largo tiempo de evolución³. La extensión de la RM ha hecho que se describan más casos de esta patología, lo que sugiere que esta entidad pueda estar infradiagnosticada^{4,5}. En estos pacientes, la hiperplasia hipofisaria se produce por pérdida de retroalimentación negativa del eje hipotalámico-hipofisario, que a nivel hipotalámico aumenta la secreción de TRH, que estimula la hiperplasia de las células hipofisarias tirótrofas productoras de TSH. La hiperprolactinemia se

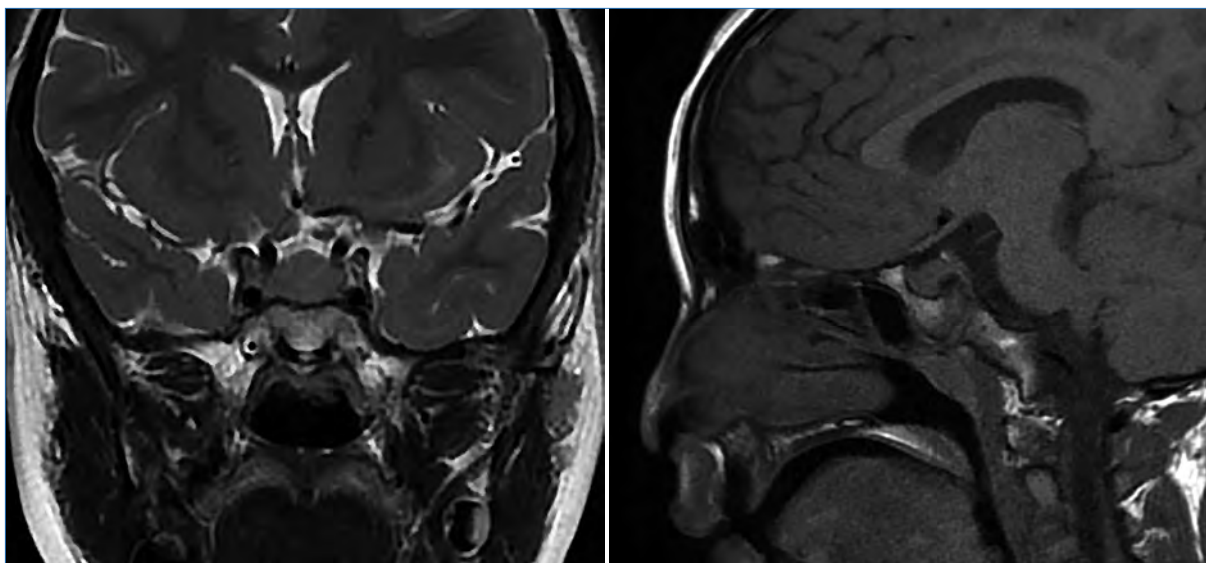


Figura 2. Resonancia magnética cerebro-hipófisis.

debe a exceso compensatorio de la TRH, así como a posible compresión del tallo hipofisario.

La causa de hiperplasia tirótrofa más frecuente en edad pediátrica es la tiroiditis crónica autoinmune, que coincide con la causa de hipotiroidismo primario más frecuente en esta edad⁵.

La clínica predominante de estos pacientes es la de hipotiroidismo, habitualmente grave, aunque en otros casos descritos la sintomatología fue de cefalea frontal de 1-2 meses de evolución, asociando irritabilidad, astenia y anorexia con estancamiento ponderal⁵. Esto muestra la variabilidad de presentación clínica, sobre todo en la edad pediátrica, y por ello debemos tener en cuenta las distintas presentaciones del hipotiroidismo en esta patología. Curiosamente, nuestra paciente no refería largo tiempo de evolución de los síntomas, aunque la reducción del IMC, así como el aumento de la velocidad de crecimiento, indican que el hipotiroidismo llevaba más tiempo desarrollándose.

Ante un hipotiroidismo grave (mayor de 500 mUI/L) deben descartarse alteraciones cardíológicas (bloques y derrame pericárdico) mediante ecocardiografía y electrocardiograma, y derrame pleural por placa de tórax. Además, el estudio analítico debe incluir hemograma, bioquímica básica con transaminasas, CPK, perfil lipídico y perfil hormonal con determinación de prolactina y factores de crecimiento. Todo ello debido a que, como en nuestra paciente, esta patología puede asociarse a hipercolesterolemia, elevación de transaminasas y CPK⁶.

La RM cerebral debe reservarse ante sospecha de compresión quiasmática en caso de afectación de fondo de ojo o ante sospecha de adenoma hipofisario. En nuestro caso, al haberse realizado la prueba de imagen tres meses después de haber iniciado el

tratamiento, impresiona que probablemente el grado de hiperplasia hipofisaria fuese mayor⁷.

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con entidades también infrecuentes, como un adenoma hipofisario productor de TSH en el que coexista un hipotiroidismo primario o síndrome de resistencia a las hormonas⁶.

El tratamiento de elección es la sustitución con levotiroxina, que conduce a una normalización de la función tiroidea y del resto de las alteraciones analíticas descritas. Debe resaltarse que no está indicado el tratamiento quirúrgico.

El tiempo para poder constatar una respuesta terapéutica es muy variable, y se ha descrito la regresión de la hiperplasia hipofisaria desde los 6 días hasta los 18 meses⁴.

El conocimiento de esta patología poco frecuente puede evitar realizar estudios complementarios (como pruebas de imagen cerebrales), en ocasiones innecesarios, que conduzcan a la detección de hallazgos radiológicos descritos que puedan confundirse con un adenoma hipofisario, en el que el tratamiento es quirúrgico⁵.

La hiperplasia hipofisaria secundaria a hipotiroidismo primario es una manifestación poco frecuente de una enfermedad pediátrica común.

La evolución es favorable con tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

La causa más frecuente de HT primario en la infancia es la tiroiditis autoinmune.

En caso de HT grave > 500 mUI/L, hay que descartar comorbilidades.

Ante la alteración de la prolactina, hay que descartar causas exógenas y analizar el resto de los ejes hormonales.

Sospechar la patología permitió evitar alarmar a la familia y realizar pruebas complementarias invasivas.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Snyder PJ. Causes of hyperprolactinemia. UpToDate, octubre 2021. Fecha última consulta: 17.11.2021.
2. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero Aguilloc D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinol Nutr* 2013; 60: 308-19.
3. Guerrero Fernández J, Huidobro Fernández B. Hipotiroidismo de presentación tardía. En Guerrero-Fernández J, González Casado I, eds. *Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica*. EndocrinoPEDia. Madrid: Ergón; 2018. P. 812-21.
4. Guerrero-Fernández J, Bezanilla López C, Orio Hernández M, Carceller Benito F, Heredero Sanz JJ, Gracia Bouthellier R. Tumoración hipofisaria secundaria a hipotiroidismo primario: un caso de hiperplasia tirótrofa que simula un adenoma hipofisario. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69: 181-96.
5. Domínguez Riscart J, Mora Palma C, Salamanca Fresno L, González Casado I. Hiperplasia hipofisaria secundaria a hipotiroidismo primario autoinmune evolucionado. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2020; 11: 59-60.
6. LaFranchi S. Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence. UpToDate. 2017 Fecha última consulta: 19.02.2017.
7. Shivaprasad KS, Siddardha K. Pituitary Hyperplasia from Primary Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2019; 380: 9.

¿Hipertiroidismo como causa principal o acompañante en una paciente puberal con pérdida de peso?

Hyperthyroidism as the main or accompanying cause in a pubertal patient with weight loss?

Mirian Castañares Saiz¹, Laura Bertholt Zuber², Pablo Alonso Rubio², Cristina Naranjo González²

¹ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

² Servicio de Pediatría-Endocrinología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

1. Motivo de consulta

Mujer de 15 años remitida por su pediatra por sospecha de hipertiroidismo.

Presenta pérdida ponderal desde la pandemia de COVID-19 y refiere alimentación normal. Asocia amenorrea secundaria, con FUR en septiembre de 2020, tres meses antes. Asimismo, estreñimiento. Sin alteraciones del sueño. Sin taquicardia aparente. Astenia.

Llegó a pesar 56 kg a los 14 años. Luego fue perdiendo hasta 52 kg antes del verano, preocupándose por la alimentación. Inició sintomatología los tres meses previos (en verano), con pérdida de peso. En consulta del pediatra hace 15 días (25.11.2020) se objetivó: peso de 46,5 kg, talla de 162 cm e IMC de 17,7, por lo que se solicitó analítica con alteración del perfil de hormonas tiroideas: TSH, 0,01 mUI/L (VN: 0,48-4,17); y T₄ libre, 2,26 ng/dL (VN: 0,83-1,43); hemograma y bioquímica sin alteraciones, por lo que se amplía el estudio con anticuerpos antitiroideos y ecografía de cuello.

2. Antecedentes familiares

Madre de talla de 165 cm. Menarquia a los 10 años. Reglas normales. Sana.

Padre de talla de 170 cm. Pubertad normal. Sano.

Talla genética: 161 cm. No tiene hermanos. Abuela materna con esclerosis múltiple. Sin otras enfermedades autoinmunes en la familia.

3. Antecedentes personales

Embarazo y parto normales. RNAT: 39 SG. Biometría al nacimiento: peso, 2.840 g (p18, -0,93 DE); y longitud, 50 cm (p63, +0,34 DE). Período neonatal normal. Lactancia materna: 8 meses. Diversificación sin intolerancias. Sepsis a los 11 meses, ingreso en la UCIP.

Sana. Sin medicación habitual ni intervenciones quirúrgicas. Menarquia a los 12 años. Reglas mensuales.

4. Exploración física

Edad cronológica: 15,87 años. TA: 107/70 (TAS p37/TAD p74). FC: 63 lpm.

Peso: 43,8 kg (p9,37, -1,32 DE); P/T: 80%; IMC: 16,92 (-1,4 DE); y talla: 160,9 cm (p36, -0,33 DE). Buen estado general. Pubertad completa. Tiroides discretamente aumentada de tamaño sin masas. Aparentemente, sin alteración de la percepción corporal.

5. Exploraciones complementarias

Analítica: hemograma, bioquímica y hormonas tiroideas (27.11.2021).

Autoanticuerpos (01.12.2020): antitiroglobulina, 129,52 UI/mL (VN: <0,7); y antiperoxidasa tiroidea,

Correspondencia:

Mirian Castañares Saiz

E-mail: mirianbach2@gmail.com

58,2 UI/mL (VN: <90). Ac. antirreceptor de TSI pendientes.

Ecografía de cuello y tiroides (04.12.2021): glándula tiroidea con parénquima homogéneo sin lesiones nodulares patológicas y ecogenicidad conservada. LTD: 10 × 36 × 8 mm; y LTI: 10 × 34 × 8.5 mm. A nivel abdominal: útero y anejos sin hallazgos patológicos; ovario derecho, 4,4 cm³; y ovario izquierdo 3.2 cm³. En el resto de las vísceras abdominales no se observan alteraciones. Impresión/juicio diagnóstico: sin hallazgos de significación patológica.

Ante la sospecha de hipertiroidismo autoinmune, se solicita analítica de confirmación (11.12.2020) en la que se objetiva: TSH, 0,01 mUI/L (VN: 0,48-4,17); y T₄L, 1,89 ng/dL (VN: 0,83-1,43); estos datos son compatibles con hipertiroidismo. Sin embargo, no presenta clínica clara (sin taquicardia, HTA), por lo que se sospecha TCA.

6. Aproximación diagnóstica

Comentamos con los padres telefónicamente los resultados. El padre refiere que es una niña muy autoexigente, que desde hace más de un año ha cambiado su forma de alimentarse, que mira mucho las etiquetas y se niega a comer nada que no sea sano, y cuenta que muchas veces desayuna un té. La madre nos cuenta lo mismo, y que ella está vigilando las comidas y que no coma sola. Ninguno de los dos cree que ingiera ningún medicamento, pero vigilarán.

7. Aproximación terapéutica

Pautamos tratamiento (hay motivos suficientes para pensar que tiene un hipertiroidismo autoinmune, ya que tiene autoanticuerpos y TSH frenada con T₄ libre elevada, aunque anticuerpos anti-TSI pendientes), por lo que se inicia tratamiento con metimazol en dosis bajas y se cita en un mes para control clínico y analítico. Nos comentarán antes si hay algún problema.

8. Seguimiento de la evolución

En control a las dos semanas (29.12) presenta mejoría en las hormonas tiroideas (TSH, 0,01; y T₄L, 1,32), y se objetiva un peso de hasta 43,8 kg. A los dos meses de iniciar seguimiento normaliza perfil tiroideo, y persisten la amenorrea y el peso de 44,6 kg, con frialdad acra en la exploración. En encuesta alimentaria se refleja ingesta correcta, pero límite, con mucha fruta, verdura e ingesta escasa de HC. En este momento, la niña acepta que sufre ansiedad y atracones a la hora de la merienda, y comunica preocupación por el peso, por lo que se ofrece ayuda psicológica y se completa

estudio con analítica en la que destaca alteración de hormonas sexuales, con disminución de LH y FSH.

Nuestra paciente es valorada en la unidad de trastornos de la conducta alimentaria y se le diagnostica bulimia. Presenta ligera ganancia de peso con respecto al inicio (47,6 kg) (Figura 1) y mantiene la amenorrea. A los seis meses presenta buena evolución, resolviendo conflictos, e inicia menstruación con control analítico correcto. En junio de 2021 se le da de alta a adultos por edad para unificar el seguimiento por parte del endocrino de la unidad de TCA. Mantiene tratamiento con buena evolución, controles analíticos normales y menstruación regular mensual. En la última visita, el 17.11.2021, se plantea disminución del tratamiento antitiroideo de cara a suspender el tratamiento en un mes.

Comentarios

En nuestra paciente, el síntoma cardinal era la pérdida de peso. Las causas de pérdida de peso en edad prepuberal son diversas, y se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial causas endocrinológicas (hipertiroidismo, DM o insuficiencia suprarrenal), infecciosas, digestivas (malabsorción, enfermedad celiaca o intolerancia a la lactosa), reumatológicas o psicológicas (TCA o depresión), entre otras¹. La anamnesis debe incluir el descarte de la clínica que asocien las causas mencionadas. Es importante hacer un buen registro dietético y preguntar acerca de conductas restrictivas/compulsivas y actitudes compensadoras, ya que en niñas puberales este tipo de presentación clínica puede hacernos sospechar un trastorno de la conducta alimentaria (TCA)².

Tras esto, se realizará petición de una analítica completa dirigida según nuestros hallazgos; en nuestro caso, la analítica de inicio orientó al origen tiroideo

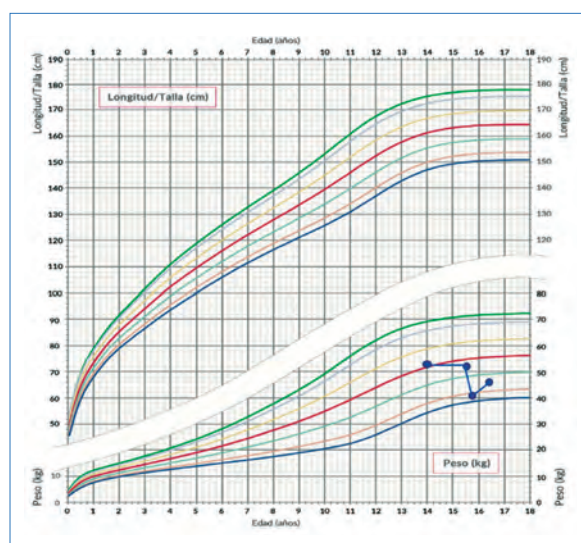


Figura 1. Gráfica de evolución del peso.

primario con aumento de la T_4 y supresión de la TSH, alteraciones típicas del hipertiroidismo.

El hipertiroidismo se define como el aumento de secreción de hormonas tiroideas por la glándula tiroidea², y se presenta 1 caso por cada 5.000 niños y adolescentes³. La causa más frecuente de hipertiroidismo (el 95% de los casos) es la enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional (enfermedad de Graves)², que aumenta la incidencia de casos durante la pubertad y predomina en el sexo femenino con una relación 5:1³.

Aumenta la probabilidad de presentación si existen antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, en nuestro caso el familiar de 2.º grado con esclerosis múltiple.

En cuanto a la presentación clínica, ésta puede ser muy variable y de instauración insidiosa de forma frecuente. Es preciso estar atento a las manifestaciones sistémicas y a los síntomas asociados a la acción adrenérgica por exceso de hormonas tiroideas, como hiperactividad, temblor, palpitaciones, irritabilidad...

Como ya se comentó al inicio, la clínica principal fue pérdida ponderal, que en los pacientes con hipertiroidismo se suele asociar con mantenimiento y/o aumento de la ingesta; en el caso de nuestra paciente, la situación es la contraria, e incluso asocia restricciones en el tipo de alimentos ingeridos.

El diagnóstico lo deberemos realizar con una analítica completa que incluya perfil tiroideo y anticuerpos implicados. En nuestro caso, desde un inicio, la analítica hormonal mostraba un hipertiroidismo de origen primario, y se deben tener en cuenta en este momento tanto las causas autoinmunes como las tiroiditis agudas, en las que los anticuerpos son negativos. En algunos casos pueden estar presentes de forma simultánea los anticuerpos TSI y los TSHRb, y es difícil en el inicio diferenciar el estado de hashitoxicosis de la enfermedad de Graves. En nuestra situación fueron positivos los anticuerpos antitiroglobulina, lo que orienta hacia una enfermedad de Graves.

Debemos hacer un diagnóstico diferencial con otras entidades de origen autoinmune, como la tiroiditis de Hashimoto, en cuya fase inicial se pueden encontrar elevadas las hormonas tiroideas por rotura de los folículos debido a los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO), siendo un hipertiroidismo leve y transitorio (semanas o meses), con fase hipotiroidea posterior. Asimismo, tendremos que descartar enfermedades de origen tiroideo (nódulos, tiroiditis de diferentes orígenes) y causas yatrógenas.

Debido al estado puberal de nuestra paciente, que asocia pérdida de peso y preocupación por la imagen corporal, deberemos tener en cuenta una tirototoxicosis facticia (ingesta de levotiroxina), descrita ya en algún

caso⁴, que se caracteriza por alteración de hormonas tiroideas con resto de estudios complementarios sin alteraciones. En cuanto a las alteraciones propias de los TCA, se suele producir una supresión de las hormonas tiroideas con disminución de TSH, T_4 libre y T_3 ⁵.

Debido al aumento de tamaño de la tiroides en la exploración, se completa estudio con prueba de imagen. Si se plantearan dudas en el diagnóstico diferencial por resultado negativo de anticuerpos, se debería completar estudio con un estudio de radioyodo, estando aumentada la captación de forma difusa y baja en las otras causas de tirototoxicosis⁶.

En la enfermedad de Graves no existe un tratamiento que corrija la alteración autoinmune. El objetivo del tratamiento es disminuir el exceso de producción de hormona tiroidea y lograr el eutiroidismo. El tratamiento actual incluye varias opciones: la medicación antitiroidea, el tratamiento con radioyodo (I^{131}) y la tiroidectomía total o subtotal. No existe una cura específica y los diversos tratamientos no están exentos de complicaciones, por lo que debemos elegir un tratamiento individualizado.

En la mayoría de las guías clínicas y fuentes bibliográficas, el tratamiento inicial preferido en la edad pediátrica son los fármacos antitiroideos, que presentan una mejoría gradual, y se requiere tratamiento por un período prolongado. Se recomienda inicio del tratamiento con metimazol con 0,25-1 mg/kg/día, y se debe monitorizar la dosis cada 4-6 semanas en un inicio con los valores de T_4 libre y T_3 total, ya que la TSH persiste suprimida hasta conseguir un estado eutiroides.

El metimazol asocia menos efectos secundarios que el propiltiouracilo (sobre todo, insuficiencia hepática), por lo que es el fármaco de primera elección. Debemos monitorizar en las revisiones agranulocitosis, función hepática, fallo hepático y vasculitis lupus-like. Las tasas de remisión en la edad pediátrica son del 30-50%⁷, y son mayores con un mantenimiento y una monitorización del tratamiento a largo plazo (4-10 años), precisando los pacientes prepuberales mayor tiempo para entrar en remisión⁷. En nuestra paciente, se inició metimazol en dosis bajas con buena respuesta y sin asociar efectos secundarios. Cabe comentar que la alteración de hormonas sexuales debida a la pérdida de peso se normaliza con la recuperación nutricional.

Ante la clínica de pérdida de peso es importante completar en la anamnesis su duración y gravedad.

La primera prueba que se debe realizar es una analítica completa, incluyendo el perfil tiroideo.

Ante un hipertiroidismo y pérdida de peso en pacientes prepuberales, hay que descartar la toma exógena de hormonas tiroideas y TCA.

La causa más frecuente de hipertiroidismo en pediatría es la enfermedad de Graves.

El tratamiento de elección en el inicio son los fármacos antitiroideos.

Tras iniciar el tratamiento se precisa un control estrecho de las hormonas tiroideas con ajuste de dosis y monitorización de los efectos secundarios.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Caglar D. Evaluation of weight loss in infants over six months of age, children, and adolescents. UpToDate, Oct 2021. Fecha última consulta: 18.11.2021.
2. Sanz Fernández M, Rodríguez Arnao MD. Hipertiroidismo en infancia y adolescencia. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 157-69.
3. LaFranchi S. Clinical manifestations and diagnosis of Graves disease in children and adolescents. UpToDate, Oct 2021. Fecha última consulta: 20.11.2021.
4. Muñoz Calvo MT, Argente J. Trastornos del comportamiento alimentario. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 295-306.
5. R. Smith J., J. Wassner A. Tirotoxicosis. Capítulo 584. En Kliegman RM, St. Geme JW III, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, eds. *Nelson. Tratado de pediatría*. Volumen 2. 21 ed. Barcelona: Elsevier España; 2020. p. 2929-33.
6. LaFranchi S. Treatment and prognosis of Graves disease in children and adolescents. UpToDate, Oct 2021. Fecha última consulta: 22.11.2021.
7. Blanco Sánchez T, Sanz Fernández M, Castro Gómez M, Muñoz Calvo MT, Argente J. Tirotoxicosis facticia y trastorno de la conducta alimentaria. *Anales de Pediatría* 2014; 80: 133-4.

Hipotiroidismo autoinmune y síndrome de delección 22q11.2

22q11.2 deletion syndrome and autoimmune hypothyroidism

Ana García Zarzuela^{1,2}, Jesús Domínguez Riscart^{1,2}, Celia Morales Pérez¹, Alfonso Lechuga Sancho^{1,2,3}

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

² Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INIBICA) (España)

³ Departamento Materno Infantil y Radiología. Área de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz (España)

Introducción

Presentamos el caso de una niña de 21 meses evaluada por estancamiento del crecimiento lineal con retraso del desarrollo psicomotor, aspecto edematoso generalizado y rasgos faciales especiales. Tras realizar estudio etiológico, se detectan anticuerpos antitiroideos, por lo que se le diagnostica hipotiroidismo primario autoinmune. El cariotipo molecular nos permite diagnosticar un síndrome de delección 22q11.2. El tratamiento con levotiroxina logró mejorar el patrón de crecimiento y el retraso psicomotor.

1. Motivo de consulta

Niña de 21 meses derivada por su pediatra de atención primaria a consultas de neurología pediátrica por retraso global del desarrollo. Refiere sedestación estable a los 12 meses de edad sin haber alcanzado aún la bipedestación. Presenta también retraso en el área de lenguaje, ya que sólo se comunica mediante algún signo. Además, refiere estancamiento de la talla desde los 12 meses, con aspecto mixedematoso desde unos cuatro meses antes de la consulta. No refiere otra sintomatología asociada.

2. Antecedentes familiares

Madre sana. Padre sano. No tiene hermanos. No hay consanguinidad. No hay antecedentes de autoinmu-

nidad en la familia. No relatan antecedentes de muertes prematuras en la familia, ni antecedentes de fracturas frecuentes ni con facilidad. No hay artropatías precoces. Tampoco mencionan antecedentes de talla baja/alta en ninguna de las ramas familiares.

3. Antecedentes personales

Gestación fisiológica, controlada, que cursa con hipotiroidismo materno en tratamiento con levotiroxina. Ecografías prenatales normales sin datos de retraso del crecimiento intrauterino.

Parto mediante cesárea por falta de progresión a las 40 + 5 SEG. No precisó reanimación neonatal en el nacimiento, con una puntuación en el test de Apgar de 9 y 10 al minuto y a los 5 minutos, respectivamente. Somatometría en el nacimiento: peso 3.085 g (p27, -0,62 DE); longitud, 51 cm (p72, +0,6 DE); y perímetro cefálico, 34 cm (p30, -0,55 DE).

Período neonatal sin incidencias. Sin hipoglucemias ni ictericia. Pruebas metabólicas normales (TSH en sangre seca de 4,34).

4. Exploración física

Edad cronológica: 1 año y 9 meses. Peso: 10,5 kg (p15, -1,06 DE); talla, 75 cm (p<1, -3,02 DE); IMC, 18,67 (p90, +1,32 DE); superficie corporal, 0,47 m²; y perímetro cefálico, 44 cm (p<1, -3,05 DE).

Facies miopática con boca generalmente abierta. Palidez cérea cutánea con mucosas de coloración normal. Aspecto mixedematoso en la cara, la lengua,

Correspondencia:

Ana García Zarzuela

E-mail: anag.zarzuela@gmail.com

los brazos y las piernas. No se palpa ni se visualiza bocio.

Buena entrada de aire bilateral sin ruidos sobreañadidos. Tonos rítmicos sin soplos.

Abdomen blando, depresible y no doloroso. No se palpan masas ni megalias. Hernias umbilical y supraumbilical pequeñas.

Buen nivel de consciencia. Motilidad global con retraso en la motricidad gruesa. Leve hipotonía a expensas de pasividad y elasticidad. Tanner I. Microcefalia adquirida. Blefarofimosis con ptosis palpebral bilateral y epicanto. *Filtrum* largo. Labio superior fino. Micrognatia. Orejas pequeñas y de baja implantación. Cuello corto.

5. Exploraciones complementarias

Hemograma: hemoglobina, 9,8 g/dL; y hematocrito, 31,5%. Leucocitos, 5,400/μL (neutrófilos, 1.060/μL; linfocitos, 3.340/μL; y monocitos, 460/μL). Plaquetas, 238.000/μL.

Bioquímica: glucosa, 63 mg/dL; creatinina, 0,57 mg/dL; LDH, 297 U/L; GGT, 9 U/L; AST, 87 U/L; y ALT, 45 U/L. Colesterol, 391 mg/dL; y triglicéridos, 77 mg/dL. Creatinquinasa, 505 U/L; fructosa-bifosfato aldolasa, 6,5 U/L; y ácido beta-hidroxibutírico, <1 mg/dL. Corticotropina, 6,8 pg/mL; cortisol, 10,8 μg/dL. Tirotropina, 1.985,88 μUI/mL; y tiroxina (libre), <0,42 ng/dL. Ac. antiperoxidasa tiroidea, 369,4 UI/mL; y ac. antirreceptor de TSH, >40 UI/L.

Ecografía tiroidea: glándula tiroidea de tamaño, morfología y ecogenicidad dentro de la normalidad. No se identifican lesiones nodulares.

Ecocardiografía transtorácica: *situs solitus*, levocardia y levoapex. Sin comunicaciones interauriculares ni interventriculares. Concordancia AV y VA. Válvulas AV normales. Ventrículo derecho con función normal. Tronco y ramas pulmonares normales. Ventrículo izquierdo no dilatado ni hipertrófico con función normal. IM sin insuficiencia. Venas pulmonares y sistémicas normales. Líquido libre pericárdico (3 mm en la cara anterior) sin repercusión.

Estudios genéticos:

- Cariotipo: 46,XX (normal).
- Síndrome del cromosoma X frágil: negativo. Número de tripletes de la repetición (CGG)n en el rango de normalidad: <50 tripletes.
- Array-CGH: delección 22q11.2 que incluye el gen *TBX1*.

6. Aproximación diagnóstica

Síndrome de delección 22q11.2 (síndrome de DiGeorge). Hipotiroidismo primario autoinmune.

7. Aproximación terapéutica

Entre las pruebas complementarias realizadas como primer escalón destaca una elevación de la TSH con descenso de las hormonas tiroideas y se inicia tratamiento con levotiroxina.

8. Seguimiento de la evolución

Aproximadamente un mes tras el inicio del tratamiento con levotiroxina se van normalizando las cifras de TSH y tiroxina libre. Con ello, se objetiva mejoría en el aspecto céreo y la resolución del edema generalizado. También junto con estimulación temprana, el retraso psicomotor mejora, adquiere la deambulación independiente dos meses después del inicio del tratamiento (a los 23 meses) y presenta un crecimiento recuperador, con una velocidad de crecimiento actual de 11,6 cm/año (p86, +1,1 DE).

Comentarios

El síndrome de delección 22q11.2 es el síndrome de microdelección más frecuente, con una incidencia de 1:4.000 recién nacidos vivos¹⁻³. Hasta en el 90% de los casos, esta alteración genética ocurre *de novo*¹.

Existe una amplia variabilidad fenotípica en relación con este síndrome^{2,3}. Entre las principales manifestaciones clínicas encontramos: defectos cardíacos congénitos (75%), principalmente alteraciones conotruncuales, alteraciones del paladar con insuficiencia velofaríngea, hipoplasia de timo que va a condicionar una inmunodeficiencia secundaria, hipoparatiroidismo con riesgo de hipocalcemia en el período neonatal, dismorfias faciales y discapacidad intelectual variable, así como retraso del neurodesarrollo¹⁻³.

Las manifestaciones endocrinas aparecen frecuentemente asociadas al síndrome de delección 22q11.2 (60%). Entre ellas, las más frecuentes son el hipoparatiroidismo con la hipocalcemia secundaria (32.8%), que suele ser transitorio y de recuperación espontánea, aunque es necesario un seguimiento a lo largo de toda la vida, las alteraciones de la glándula tiroidea (50%), siendo la más frecuente la hipoplasia tiroidea, la talla baja y, en menor medida, la obesidad^{1,3}. Las alteraciones en el desarrollo de la glándula tiroidea se encuentran en relación con la haploinsuficiencia del gen *TBX1*, encargado del desarrollo de tejidos que derivan del aparato faríngeo^{1,2}.

Las alteraciones autoinmunes también se encuentran frecuentemente relacionadas con este síndrome. Dependiendo de las series consultadas, su incidencia varía entre un 10 y un 30% de los casos¹⁻³, con una edad de aparición más temprana³. Estos fenómenos autoinmunes podrían parecer paradójicos en un cuadro que frecuentemente asocia inmunodeficiencia; sin embargo, su aparición se explica por un defecto en la maduración y desarrollo de los linfocitos T, secundario a la ausencia/hipoplasia de timo, que hace que se pierdan los fenómenos de autotolerancia y se desencadene la respuesta inmune frente a los propios tejidos^{1,3}.

Las enfermedades autoinmunes más frecuentemente asociadas son la artritis idiopática juvenil, citopenias autoinmunes, enfermedades autoinmunes de la piel o enfermedades tiroideas autoinmunes^{1,2}. Estas enfermedades tiroideas autoinmunes están presentes en un 5% de los pacientes con síndrome de microdelección 22q11.2, y en el 30% de los casos se presenta en >17 años¹. Entre ellas se encuentran la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto (1,6%)^{2,3}. La principal manifestación clínica de la tiroiditis de Hashimoto es el hipotiroidismo, ya sea subclínico o primario.

La hormona tiroidea es fundamental para el desarrollo neuronal en los primeros 3 años⁴. Un retraso en el diagnóstico del déficit de hormonas tiroideas en estas edades puede condicionar una discapacidad intelectual grave y permanente, por lo que su diagnóstico e inicio precoz del tratamiento son prioritarios. Dentro de las manifestaciones clínicas del déficit de hormonas tiroideas a nivel del sistema nervioso se encuentra la miopatía⁴. La disfunción motora secundaria a la miopatía se ha descrito como manifestación clínica inicial del hipotiroidismo autoinmune de aparición temprana⁴. Clínicamente se caracteriza por un deterioro del crecimiento lineal con un retraso en el desarrollo motor grueso y elevación de las cifras de creatinina por rabdomiólisis⁴, que coincide con la clínica por la que consultaba nuestra paciente.

En el seguimiento de estos pacientes resulta fundamental una determinación del perfil tiroideo en el diagnóstico y, posteriormente, reevaluarlos de forma anual¹. En el caso de que se detecte una elevación de la TSH con descenso de hormonas tiroideas, será necesario instaurar tratamiento con levotiroxina inmediatamente¹. Si, por el contrario, se produce una elevación de TSH con niveles normales de hormona tiroidea, será necesario un seguimiento analítico cada 4-6 meses¹. Si el paciente presenta un hipotiroidismo subclínico, pero tiene clínica compatible, si se elevan los anticuerpos anti-TPO o se detecta hipoplasia de tiroides, se recomienda igualmente iniciar tratamiento con levotiroxina¹.

Ante un estancamiento del crecimiento y ante retrasos del desarrollo psicomotor, una de las pruebas com-

plementarias que se debe realizar es una determinación analítica de las hormonas tiroideas.

El hipotiroidismo congénito o de presentación temprana es una causa prevenible de discapacidad intelectual.

Ante el diagnóstico de hipotiroidismo en un paciente <3 años, deberemos instaurar tratamiento con levotiroxina sin demora.

En caso de enfermedades autoinmunes de inicio precoz, deberemos realizar cribado de alteraciones genéticas subyacentes.

En el síndrome de delección 22q11.2 debemos monitorizar la aparición de enfermedades autoinmunes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune thyroid disease in specific genetic syndromes in childhood and adolescence. *Front Endocrinol* 2020; 11: 543.
2. Casto C, Pepe G, Li Pomi A, Corica D, Aversa T, Wasniewska M. Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease in genetic syndromes in pediatric age. *Genes* 2021; 12: 222.
3. Choi J-H, Shin Y-L, Kim G-H, Seo E-J, Kim Y, Park I-S, et al. Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 Microdeletion syndrome. *Horm Res Paediatr* 2005; 63: 294-9.
4. Nandi-Munshi D, Taplin CE. Thyroid-related neurological disorders and complications in children. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 373-82.

Tejido tímico intratiroideo ectópico que imita un nódulo tiroideo maligno en una niña de 5 años

Ectopic intrathyroidal thymic tissue mimicking a malignant thyroid nodule in a 5-year-old girl

Núria González Llorens, Diego Yeste Fernández

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona (España)

Introducción

Paciente de sexo femenino de 5 años y 6 meses de edad que realiza seguimiento en endocrinología pediátrica desde los 20 meses de edad por presentar retraso del crecimiento.

En el estudio inicial de retraso del crecimiento se solicita una analítica de sangre en la que destacan valores de TSH elevados (7 y 8,5 mUI/L) con T₄L normal (1,1 y 1,4 ng/dL) y estudio de autoinmunidad tiroidea negativa (anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina). Se diagnostica hipotiroidismo subclínico no autoinmune y se solicita una ecografía tiroidea de estudio complementario. En la ecografía se observa un nódulo tiroideo en el tercio inferior del LTD de 5 × 3 mm, adyacente a la arteria carótida derecha con clasificación ecográfica de TIRADS 5 (predominio de eje craneocaudal, hipoecogénico y con probables 'microcalcificaciones', bien delimitado).

La paciente presenta antecedentes familiares de patología neoplásica tiroidea; madre con carcinoma papilar de tiroides intervenido y dos tías paternas afectadas de carcinoma papilar diagnosticadas en la tercera década de la vida.

Con los resultados de la ecografía previamente comentada, y en la que se observa un nódulo de dimensiones reducidas y de localización no óptima para punción con aguja fina, se decide un nuevo control ecográfico en tres meses. Además, se solicita un estudio genético de secuenciación masiva para MEN IIa, carcinoma de tiroides no medular e hipotiroidismo

congénito. Un nuevo control analítico de función tiroidea pone de manifiesto valores de TSH de 8,2 mUI/L y de T₄L de 0,92 ng/dL, por lo que se decide iniciar tratamiento con levotiroxina oral 25 µg/día.

En el control ecográfico se observa el nódulo tiroideo de mismas características a la ecografía previa (TIRADS 5), sin aumento de tamaño. Se recomienda un nuevo control ecográfico en tres meses.

Sin embargo, la familia solicita una segunda opinión en otro centro donde se recomienda la hemitiroidectomía derecha. En el informe de la anatomía patológica del tejido extraído se informa de timo ectópico intratiroideo.

1. Motivo de consulta

Niña de 5 años y 6 meses que realiza seguimiento en consultas externas de endocrinología pediátrica por estancamiento ponderal desde los 20 meses de edad.

Durante el seguimiento se detecta en analíticas sanguíneas un hipotiroidismo subclínico no autoinmune, por lo que se inicia estudio ecográfico que muestra un nódulo tiroideo de 5 × 3 mm en el tercio inferior del lóbulo tiroideo derecho.

La paciente no refiere signos ni síntomas de disfunción tiroidea. No presenta alteraciones en el patrón deposicional ni piel seca. Tiene un buen rendimiento escolar y no presenta alteraciones en el comportamiento.

No ha presentado cambios bruscos en el peso; no obstante, se realiza seguimiento por gastroenterología pediátrica, ya que presenta un estancamiento ponderal crónico. Hace nutrición suplementaria (250 mL) diaria.

Correspondencia:

Núria González Llorens

E-mail: nuria.gonzalezllorens@vallhebron.cat

2. Antecedentes familiares

Talla materna: 162 cm. Menarquia a los 14 años. Carcinoma papilar de tiroides (IQ + radioyodo en 2012). Libre de enfermedad. En tratamiento con levotiroxina 100 µg/día.

Abuela materna con carcinoma gástrico. Abuelo materno con carcinoma de próstata.

Talla paterna: 176 cm. Hermana de 9 años (migrañas). Abuelo paterno con infarto agudo de miocardio.

3. Antecedentes personales

Nacida a término a las 38 semanas de gestación. Somatometría en el nacimiento: peso, 3.040 g (p55); longitud, 47,5 cm (p24); y perímetro craneal, 34 cm (p53). Hospitalizada a los 18 meses por fallo de medro.

Seguimiento en consultas de gastroenterología por reflujo gastroesofágico y estancamiento ponderal.

Seguida en alergología por alergia al huevo no mediada por IgE. Sensibilizada a las almendras.

Hipertrofia de amígdalas con clínica de apneas. Intervención quirúrgica el 06.06.2016.

Se realizó seguimiento con rehabilitación por retraso psicomotor, actualmente con desarrollo normal.

No hay historia de infecciones frecuentes ni de diarreas crónicas. En suplementación con hierro además de la nutrición suplementaria.

4. Exploración física

Peso, 13,7 kg (−1,8 DE); talla, 97,8 cm (−3,1 DE); velocidad de crecimiento, 5,4 cm/año (−2,2 DE); y talla sentada, 32,6 cm (*ratio*, 0,55, p25).

Exploración sistemática por aparatos y sistemas sin alteraciones. No se palpa bocio ni nódulos en la glándula tiroides. Fenotipo con cara triangular. Clinodactilia del quinto dedo de ambos pies.

El lenguaje y la actitud son coherentes para su edad.

5. Exploraciones complementarias

Análítica de sangre (edad: 5 años y 6 meses):

- Perfil bioquímico general para descartar enfermedad crónica o de base nutricional: normal.

- Función tiroidea: TSH, 8,471 mUI/L; T₄L, 1,04 ng/dL; y ac. anti-TG.

Análítica de sangre (edad: 5 años y 8 meses):

- TSH, 8,2 mUI/L; y T₄L, 0,92 ng/dL. Inicio de tratamiento con levotiroxina 25 µg.
- Control posterior de función tiroidea: TSH, 3,5 mUI/L; T₄L 1,2 ng/dL; TG, 25,2 ng/mL; y calcitonina.

Ecografía tiroidea: nódulo tiroideo en el tercio inferior de LTD adyacente a la arteria carótida derecha de 5 × 3 mm. Es más alto que ancho, hipocogénico y bien delimitado. Puntuación TIRADS: 5.

Ecografía tiroidea: nódulo pequeño, TIRADS 5 (con probables microcalcificaciones), pero con predominio del eje craneocaudal, localización y tamaño no óptimos para punción. Mide 4,6 × 3,9 mm. Sin aumento respecto al previo.

Estudio de genes asociados a neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo II y cáncer de tiroides no medular:

- Sin alteraciones en los genes *RET*, *PRKAR1A*, *DI-CER1*, *APC*, *PTEN*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*.

Estudio molecular de genes implicados en el hipotiroidismo congénito:

- Sin alteraciones en los genes *DUOX2*, *DUOX2*, *TYR*, *TPO*, *SLC26A4*, *SLC5A5*, *TG*, *TSHR* y *PAX8*.

6. Aproximación diagnóstica

Con las dos ecografías previamente comentadas, se diagnostica nódulo tiroideo con dimensiones de 5 × 3 mm con criterios ecográficos de TIRADS 5. Sin embargo, se trata de un nódulo muy pequeño, que no ha crecido en los dos controles realizados y en una localización no óptima para punción, por lo que se decide solicitar una ecografía de control en 3 meses (Figura 1).

La familia solicita una segunda opinión en otro centro en el que se decide efectuar una hemitiroidectomía derecha. En el informe de anatomía patológica sobre el material extraído se describe tejido tímico ectópico intratiroideo sin características de atipia celular.

Se trata de una entidad benigna que no requiere tratamiento médico ni quirúrgico.



Figura 1. Segunda ecografía de la paciente. Nódulo pequeño TIRADS 5 (con probables microcalcificaciones), con predominio del eje craneocaudal, adyacente a la arteria carótida derecha. Medidas: 4,6 x 3,9 mm. Sin aumento respecto al previo.

7. Aproximación terapéutica

Tratamiento con levotiroxina 25 µg ante niveles elevados de TSH (8,2 mUI/L). Como se ha mencionado anteriormente, la familia solicita una segunda opinión en otro centro en el que se decide efectuar una hemitiroidectomía derecha.

8. Seguimiento de la evolución

Después de la cirugía, presenta analíticas de sangre con función tiroidea estable y requiere un leve aumento de dosis de levotiroxina a 37,5 µg sin alteraciones en el metabolismo fosfocálcico. A nivel clínico presenta afonía y episodios de atragantamiento con la ingesta de líquidos después de la cirugía, por lo que se sospecha una posible lesión del nervio recurrente con mejoría posterior.

En el seguimiento por el retraso del crecimiento se efectúa asesoramiento genético dadas sus características fenotípicas, y el estudio de *microarray* cromosómico no es concluyente. Sendos estudios funcionales de secreción de GH muestran respuesta de GH disociada (test de glucagón con pico máximo de 20,4 ng/mL y test de l-dopa con pico máximo de 3,54 ng/mL), con IGF-I normal de 84,2 ng/mL (+0,22 DE). La decisión de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento está sujeta a la valoración por el consejo asesor, dada la ausencia de crecimiento recuperador (Figura 2).

Comentarios

El timo ectópico intratiroideo (TEI) es una entidad infrecuente y es producto de una anomalía en la migración del timo durante la embriogénesis en su recorrido desde la región faríngea del embrión hasta su localización final en el mediastino superior. A lo largo de las

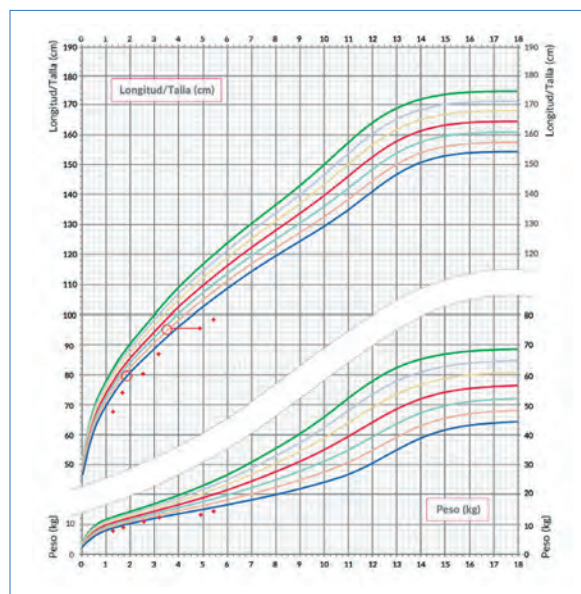


Figura 2. Gráfica de crecimiento.

vías de descenso, los restos tímicos se pueden situar en localización ectópica en diversas localizaciones, incluida su localización en el interior del parénquima de la glándula tiroidea¹.

Este tejido no presenta riesgo de transformación maligna; sin embargo, la identificación de esta lesión conlleva, en muchos casos, la realización de pruebas diagnósticas invasivas u operaciones quirúrgicas innecesarias².

En el estudio de Aydin et al³ se definen los parámetros ecográficos diagnósticos más sensibles y específicos para predecir el diagnóstico de TEI, que son consistentes en la bibliografía. La ecografía típica de TEI muestra una imagen hipoeoica con ecos internos lineales que pueden ser diagnosticados erróneamente como microcalcificaciones. En la bibliografía se afirma que pueden corresponder a los corpúsculos de Hassall. La forma fusiforme y un diámetro máximo ≤ 9 mm son los criterios más selectivos para predecir el diagnóstico de TEI⁴.

En el estudio de Stasiak et al se utilizó la elastografía para caracterizar mejor estas lesiones y diferenciarlas del carcinoma papilar de tiroides. Observaron que el tejido tímico intratiroideo presenta una relación de deformación mediante la elastografía similar a la del tejido tiroideo sano; sin embargo, el carcinoma papilar de tiroides tiene una rigidez mayor⁵.

A nivel analítico, no se ha encontrado relación entre la función tiroidea y la posibilidad de diagnóstico de TEI. En nuestra paciente, el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico no autoinmune fue el condicionante para realizar la ecografía y de forma incidental se observó la imagen sugestiva de nódulo tiroideo⁴.

La citología de este tejido muestra características típicas de tejido tímico: presencia de linfocitos pequeños con células epitelioides dispersas, sin la presencia de macrófagos, histiocitos u otros tipos de células. La ausencia de células foliculares oncóticas y de células plasmáticas permite excluir citológicamente la tiroiditis linfocítica⁶.

El conocimiento de esta entidad y de sus características clínicas y ecográficas nos permite realizar un diagnóstico de sospecha y evitar procedimientos innecesarios.

El tejido tímico intratiroideo debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las lesiones tiroideas en la población pediátrica.

Tiene unas características clínicas y ecográficas típicas que son consistentes en la bibliografía.

La citología es característica.

La elastografía es una técnica prometedora para la evaluación de los nódulos tiroideos.

Dado que se trata de una entidad infrecuente, es necesario un mayor conocimiento clínico y la colaboración con los ecografistas para evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Gordon J, Manley NR. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. *Development* 2011; 138: 3865-78.
2. Kay-Rivest E, Mascarella MA, Puligandla P, Emil S, Saint-Martin C, Nguyen LHP, et al. Intrathyroidal thymic tissue in children: avoiding unnecessary surgery. *J Pediatr Surg* 2018; 53: 1010-3.
3. Aydin S, Fatihoglu E, Kacar M. Intrathyroidal ectopic thymus tissue: a diagnostic challenge. *Radiol Med*. 2019 Jun;124(6):505-509. doi: 10.1007/s11547-019-00987-0. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30710204.
4. Tritou I, Raissaki M. Intrathyroidal ectopic thymus tissue: emphasis on details. *Radiol Med* 2019; 124: 1064-5.
5. Stasiak M, Adamczewski Z, Stawerska R, Krawczyk T, Tomaszewska M, Lewiński A. Sonographic and elastographic features of extra- and intrathyroidal ectopic thymus mimicking malignancy: differential diagnosis in children. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 223.
6. Chen Y, Liu C, Cao Y. Intrathyroidal ectopic thymus in 8-year-old girl: a case report. *Transl Pediatr* 2020; 9: 70-3.

Hipotiroidismo posquirúrgico mal controlado

Poorly controlled post-surgical hypothyroidism

Patricia Pilar Pérez Mohand, María de los Ángeles Gómez Cano

Sección de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

Introducción

Presentamos el caso de una adolescente de 14 años con antecedente de tiroidectomía total por carcinoma folicular de tiroides con hipotiroidismo posquirúrgico mal controlado a pesar de dosis crecientes de tratamiento con levotiroxina oral.

Se plantea el diagnóstico diferencial entre malabsorción de levotiroxina o mal cumplimiento de la pauta terapéutica, y para ello se realizan pruebas complementarias destinadas a descartar enfermedades digestivas que impidan la adecuada absorción de la levotiroxina y un test de absorción con dosis altas de levotiroxina.

1. Motivo de consulta

Consulta por primera vez a los 13 años y 5 meses por nódulos tiroideos.

Antecedente de hipotiroidismo primario autoinmune en tratamiento con levotiroxina oral con dosis crecientes (aumento reciente a 125 µg al día). En una de las revisiones en endocrinología se palpa un nódulo tiroideo derecho de casi 3 cm, por lo que se realiza ecografía de tiroides. En la ecografía se detecta un nódulo tiroideo derecho de 40 mm de eje máximo y un nódulo tiroideo izquierdo de 23 mm, heterogéneos, hiperecóticos, hipervascularizados, con halo y sin microcalcificaciones.

Se realiza punción-aspiración con aguja fina con resultado sospechoso de neoplasia folicular de tiroides. Se realiza tiroidectomía total y linfadenectomía central

en noviembre de 2020. En la analítica previa a la cirugía presentaba buen control de la función tiroidea, niveles de calcio, PTH y vitamina D normales, calcitonina negativa, tiroglobulina 229 ng/ml con anticuerpos antitiroglobulina positivos y valores de normalidad de 3,5-77.

Como complicación tras la cirugía, presentó hipocalcemia por hipoparatiroidismo posquirúrgico transitorio. Preciso tratamiento con calcio oral durante un mes y calcitriol durante tres meses. Tras retirar la medicación ha mantenido los niveles de calcio y PTH normales, similares a los que presentaba antes de la cirugía.

En la anatomía patológica presentaba dos carcinomas foliculares; el derecho parcialmente encapsulado, sólido, de 3,6 cm de eje máximo y con invasión vascular de tres vasos; el izquierdo se trata de un carcinoma folicular de 1,6 cm sin invasión vascular. No presenta afectación de ninguno de los ganglios linfáticos analizados. Se clasifica como carcinoma folicular bilateral pT2N0. Debido a que el nódulo derecho es invasivo, se administra una dosis terapéutica de yodo-131 en febrero de 2021 y en el rastreo se evidencia captación (restos de tejido funcionante) en el lecho tiroideo, pero no a distancia.

Como evolución de la enfermedad oncológica, desde el inicio presentaba un resto de tejido tiroideo de 1 cm (que ha crecido hasta 1,4 cm) en el lecho tiroideo, visible mediante ecografía, y tiroglobulina persistentemente positiva, por lo que recientemente se ha administrado una segunda dosis de yodo radiactivo. Está pendiente el informe del rastreo.

El segundo día tras la tiroidectomía se reinicia tratamiento con levotiroxina oral (dosis 150 µg al día). En los controles analíticos sucesivos presenta mal control de la función tiroidea con T₄ muy baja y TSH persistentemente elevada a pesar del aumento progresivo de la dosis de levotiroxina.

Correspondencia:

Patricia Pilar Pérez Mohand

E-mail: patriciapilar.perez@salud.madrid.org

Ingresa en marzo de 2021 por astenia intensa, náuseas, vómitos y bradicardia, en contexto de hipotiroidismo grave (TSH: 210 mUI/L; y T_4 libre: 0,1 ng/dL). Se administra levotiroxina intravenosa durante una semana con resolución de los síntomas y se inicia estudio.

2. Antecedentes familiares

Padre, madre y hermana menor (nacimiento en 2018) sin patologías de interés.

Tía materna tiroidectomizada por hipertiroidismo y portadora de marcapasos por bradiarritmia.

Abuela y bisabuela paternas con cirrosis hepática idiopática.

3. Antecedentes personales

Vacunada según calendario. No tiene alergias, salvo rinitis ambiental.

Antecedentes neonatales y perinatales sin interés. Cribado endocrinometabólico normal.

Hipotiroidismo primario autoinmune en tratamiento con levotiroxina desde los 8 años. Sobrepeso.

4. Exploración física

Exploración en octubre de 2020 en la primera visita (edad 13 años y medio): peso, 73 kg (+1,86 DE); talla, 149,5 cm (−1,51 DE); e IMC, 32,66 kg/m² (+3,09 DE). Buen estado general, bien hidratada y perfundida. Piel normal sin lesiones. Sobrepeso generalizado. Fenotipo facial normal. Bocio de grado 2, se palpa nódulo tiroideo derecho de 4 cm, elástico, blando, no doloroso, bien delimitado. No se palpan nódulos en el lado izquierdo. No se palpan adenopatías cervicales. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando y depresible, sin masas ni visceromegalias. Pubertad completa. Perímetro cefálico: 55 cm (−0,2 DE).

Exploración física más reciente, en noviembre de 2021 (edad 14 años y medio): peso, 71,1 kg (+1,6 DE); talla, 149,5 cm (−1,7 DE); e IMC, 31,8 kg/m² (+3 DE). Buen estado general. Sobrepeso generalizado en mejoría. Cicatriz de tiroidectomía con buen aspecto, no se palpan restos tiroideos ni adenopatías cervicales. Resto de la exploración normal.

5. Exploraciones complementarias

Ecografía tiroidea (octubre de 2020):

- Nódulo tiroideo derecho que ocupa el tercio medio e inferior de este lóbulo, de 40 (longitudinal) × 26 (transverso) × 23 (anteroposterior) mm, heterogéneo (predominantemente hiperecogénico), con halo fino e hipervascularizado.

- Nódulo en el lóbulo tiroideo izquierdo de 23 × 17 × 12 mm, de características similares al nódulo derecho. No se observan adenopatías de tamaño o aspecto ecográfico sospechoso en cadenas ganglionares laterocervicales.

Análítica (noviembre de 2020), previa a cirugía (Tabla 1; Figuras 1 y 2):

- TSH 2,26 mUI/mL; T_4 libre, 1,17 ng/dL; anticuerpos antiperoxidasa, 551 UI/mL; anticuerpos antitiroglobulina, 272 UI/mL; tiroglobulina, 229 ng/mL; y calcitonina.

Anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa positivos en todo momento, sin cambios (no hay descenso significativo de un control a otro).

Ecografía abdominal (marzo de 2021): esteatosis hepática grave.

Tabla 1. Evolución analítica de la función tiroidea.

Fecha	TSH μ UI/mL	T_4 ng/dL	Tiroglobulina ng/ml
03/11/2020	2,26	1,17	229
25/11/2020	47,4	0,42	
05/01/2021	201,8	0,18	
26/01/2021	159,2	0,36	74,4
17/02/2021	209,8	0,1	145
12/03/2021	223	0	
16/03/2021	202	0,19	
17/03/2021	238	0,35	
20/03/2021	200	0,62	
22/03/2021	168,3	0,92	
24/03/2021	87,63	1,36	
26/03/2021	26,96	1,59	38
21/04/2021	182,6	0,25	
22/04/2021	156,6	1,01	36
26/04/2021	43,04	1,61	
11/05/2021	71,35	1,42	16,4
04/06/2021	0,21	3,92	
26/07/2021	142	1,58	35,9
10/08/2021	0,64	1,93	
28/09/2021	25,66	3,22	6,5
16/11/2021	20,12	1,34	93
01/12/2021	96,31	0,34	12,3
20/12/2021	198,8	0,28	17,2

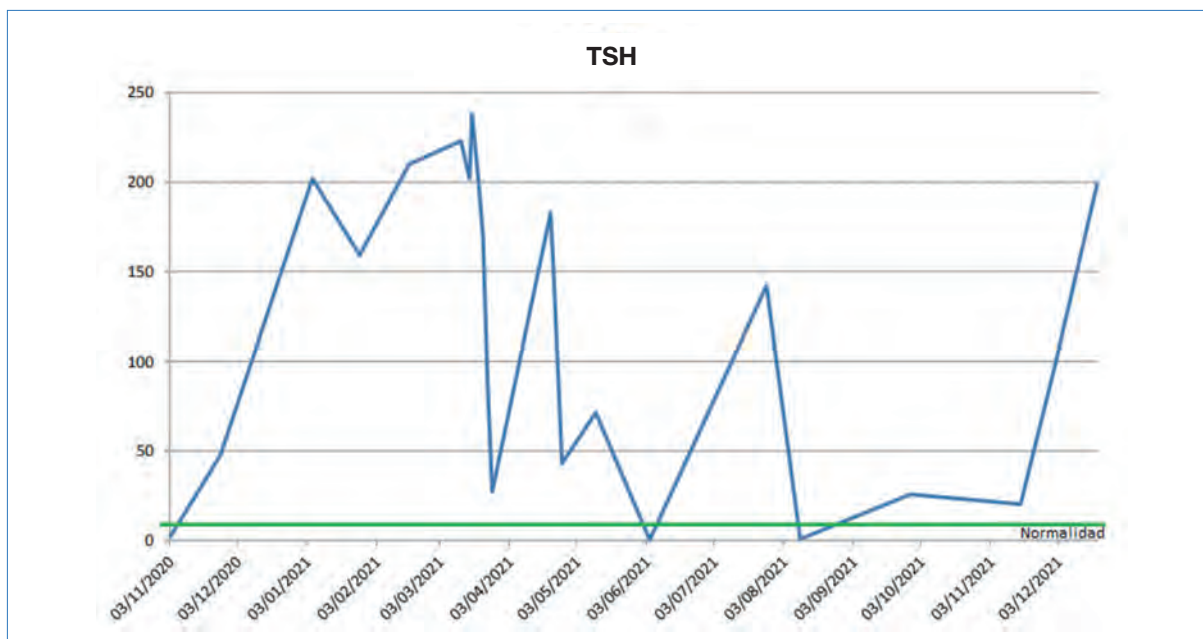
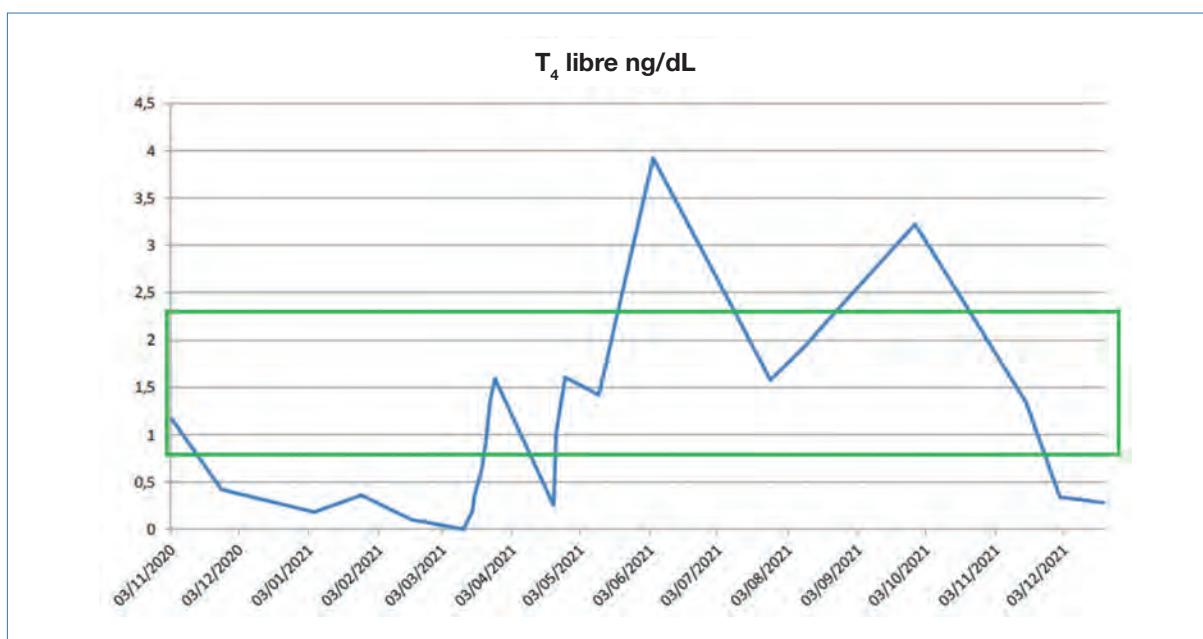


Figura 1. Evolución de la TSH.

Figura 2. Evolución de la T₄L.

Ecografía de tiroides (septiembre de 2021): sugiere resto tiroideo de características ecográficas normales de 1,4 cm en el teórico polo inferior del lóbulo tiroideo derecho.

Analítica de marzo 2021: anticuerpos antitransglutaminasa IgA.

6. Aproximación diagnóstica

Como ya se ha comentado, la paciente ha presentado mal control del hipotiroidismo desde que se ha

realizado la tiroidectomía. Analíticamente ha presentado un control muy errático, con TSH persistentemente elevada y con cifras de T₄ libre extremadamente bajas. Respecto a esto, contrasta la escasa clínica de la paciente, que, en todas las revisiones, negaba síntomas de hipotiroidismo (salvo los que presentó antes del ingreso). Siempre ha negado astenia, estreñimiento, debilidad muscular, piel seca, intolerancia al frío... La exploración ha sido siempre normal, con frecuencia cardíaca normal (salvo durante el ingreso). El rendimiento escolar durante los años 2020 y 2021 ha sido excelente, y ha continuado haciendo ejercicio

moderado. No ha habido variaciones importantes en el peso y hacía una dieta normal.

La paciente y su familia aseguraban cumplimiento estricto del tratamiento, tomando levotiroxina una vez al día por la mañana, en ayunas y separada al menos 30 minutos del desayuno. Fue necesario aumentar la dosis de levotiroxina hasta 200 µg al día (2,8 µg/kg/día). Puntualmente, recibió hasta 250 µg, pero presentó hipertiroidismo analítico, por lo que se bajó a 200 de nuevo.

En este punto, se planteó que la paciente no estaba tomando bien la medicación, pero tanto la familia como la paciente lo negaban. Por ello, se realizaron pruebas para descartar que tuviese algún problema de absorción de la medicación a nivel digestivo.

- Negaba diarrea, dolor abdominal o vómitos. Como único síntoma refería molestias abdominales ocasionales tras el desayuno, que relacionaba con la ingesta de leche.
- No consumía fármacos (salvo la levotiroxina), ni café, uva, soja o papaya.
- Toma en ayunas y separada de las comidas.
- Analítica básica de sangre y orina normal.
- Cribado de enfermedad celíaca negativo (anticuerpos antitransglutaminasa).
- Test del aliento para descartar infección por *Helicobacter pylori* negativo.
- Test del aliento con sobrecarga de lactosa positivo.
- Anticuerpos anticélulas parietales y antifactor intrínseco (para descartar gastritis atrófica) negativos.
- Otras: descartada insuficiencia suprarrenal (ACTH y cortisolos normales), anticuerpos antitiroxina negativos.

7. Aproximación terapéutica

Tras diagnosticar intolerancia a la lactosa, se retiró por completo la lactosa de la dieta. Además, se comprueba que la medicación que toma la paciente

ha estado bien conservada, no caducada y que no contenga lactosa como excipiente. Mejoran los síntomas digestivos leves que refería, pero no el control del hipotiroidismo.

Dado que el resto de las pruebas son normales, se decide realizar un test de absorción de levotiroxina, que consiste en administrar por vía oral una dosis alta del fármaco y seriar los niveles de TSH y T_4 libre en suero, que deben aumentar si no hay un problema de malabsorción a nivel intestinal. A nuestra paciente se le administró por vía oral una dosis de 1.000 µg de levotiroxina y se le realizaron los controles analíticos que se exponen en la [tabla 2](#).

Se puede observar cómo la T_4 aumenta desde el primer control posterior a la sobrecarga oral, un 75% a las 24 horas. Es un test que no tiene valores de referencia de normalidad y no está estandarizado, pero se debe realizar ante la duda diagnóstica entre malabsorción e incumplimiento terapéutico.

Tras el test, se explicó a la paciente y a su familia la importancia que tiene el buen control del hipotiroidismo, especialmente en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides. Se decidió que la familia supervisaría a diario la toma de la medicación.

8. Seguimiento de la evolución

El control tras ello ha sido muy errático. Presenta en ocasiones T_4 muy alta con TSH suprimida, lo cual nos indica que, si toma bien la medicación, la dosis que se le está administrando es muy alta para ella. En otras ocasiones presenta hipotiroidismo analítico grave, pero asintomático. En las últimas revisiones presenta TSH muy elevada, pero con la T_4 en el límite alto o incluso elevada. Esta discordancia entre los valores de TSH y T_4 libre nos debe hacer sospechar que la paciente no se toma habitualmente la medicación, y los días previos a venir a la consulta sí se la toma, o incluso toma dosis mayores a las pautadas, corrigiendo así los niveles de T_4 , pero sin dar tiempo a que se normalice la TSH.

Con la paciente se está llevando a cabo una intervención a nivel de la familia para mejorar su cumplimiento. Se le ha cambiado el horario de la medicación y se le ha ofrecido tomarla dos veces a la semana en dosis más altas en lugar de a diario. En el último control

Tabla 2. Controles analíticos tras la administración de 1.000 µg de levotiroxina.

	0 horas	2 horas	4 horas	6 horas	24 horas
TSH	182,6	169,9	152,7	156,6	104,7
T_4 L	0,25	0,87	0,99	1,01	0,99
T_3 L		1,3	1,32	1,39	1,77

estaba empezando a mejorar, con una dosis de levotiroxina nocturna de 200 µg al día por vía oral.

Comentarios

Hablamos de malabsorción de levotiroxina cuando se produce disminución de su absorción a nivel digestivo, ya sea por patología digestiva o por interferencias con alimentos o fármacos. Hablamos de pseudomalabsorción cuando el aumento de la necesidad de levotiroxina se debe a una mala adherencia al tratamiento.

La levotiroxina se absorbe en el intestino delgado, su biodisponibilidad oral es baja (60-80%) y precisa pH gástrico ácido para su absorción; por este motivo, debe tomarse en ayunas y separada de las comidas. Múltiples alimentos y medicaciones alteran su absorción (Figura 3), y dichos tratamientos deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar a un paciente. Si no se pueden suspender, deben separarse al menos cuatro horas de la administración de levotiroxina.

Fármacos que reducen la absorción intestinal de levotiroxina:

- Carbonato cálcico
- Sulfato ferroso
- Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol
- Antiácidos con hidróxido de aluminio o de magnesio
- Sucralfato
- Resinas de intercambio iónico, colestiramina y colestipol
- Orlistat
- Raloxifeno
- Ciprofloxacino

Fármacos que aumentan el metabolismo de levotiroxina:

- Rifampicina
- Fenitoina, fenobarbital, carbamacepina
- Sertralina
- Lovastatina, simvastatina
- Imatinib
- Cloroquina, proguanil
- Estrógenos

Fármacos que inhiben la secreción de TSH:

- Glucocorticoides
- Dopamina y dobutamina
- Octreótido

Figura 3. Fármacos que reducen la absorción intestinal de la levotiroxina y fármacos que aumentan su metabolismo.

Las patologías que afectan al intestino delgado pueden producir malabsorción del fármaco. En ese caso, es inusual que la única manifestación sea el hipotiroidismo, ya que otras moléculas, sustancias y nutrientes tampoco se absorben bien. Existen diversas patologías digestivas que pueden impedir la adecuada absorción de la levotiroxina, y algunas de ellas pueden tener síntomas inespecíficos o ser poco sintomáticas: enfermedad celíaca, intolerancia a la lactosa, sobrecrecimiento bacteriano, parasitosis intestinal (*Giardia*), infección por *H. pylori*, gastritis, alteración de la motilidad digestiva, cirugía digestiva (cirugía bariátrica, gastrectomía, derivación biliopancreática o *bypass* gástrico en Y de Roux), síndrome de intestino corto, esteatorrea y cirrosis hepática.

Hay que descartar principalmente celiaquía, gastritis atrófica, infección por *H. pylori*, sobrecrecimiento bacteriano y disbiosis intestinal. Se propone el siguiente algoritmo para el diagnóstico, excluyendo las causas más frecuentes en primer lugar (Figura 4).

En los pacientes con alteración de la absorción digestiva, se debe tratar la causa que impide la adecuada absorción de levotiroxina. Existen formulaciones líquidas de levotiroxina que pueden ayudar a estos pacientes.

El adecuado cumplimiento terapéutico es esencial para conseguir los niveles objetivos de T_4 y TSH en el tratamiento del hipotiroidismo posquirúrgico.

Si los objetivos no se están consiguiendo, se debe revisar que el paciente no tenga ninguna enfermedad concomitante, que esté tomando bien la medicación y otros fármacos con los que pueda estar interactuando. Si el cumplimiento es adecuado, hay que descartar una patología intestinal y digestiva.

Debemos sospechar pseudomalabsorción (incumplimiento terapéutico) si, a pesar de pautar dosis anormalmente altas de levotiroxina para el peso del paciente, persisten niveles altos de TSH. Una intervención integral con el paciente puede llegar a establecer la causa y ayudarlo a conseguir un mejor cumplimiento terapéutico. La mayoría de los pacientes reconoce olvidos ocasionales si se les pregunta de una manera no acusatoria y sin juicios de valor.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

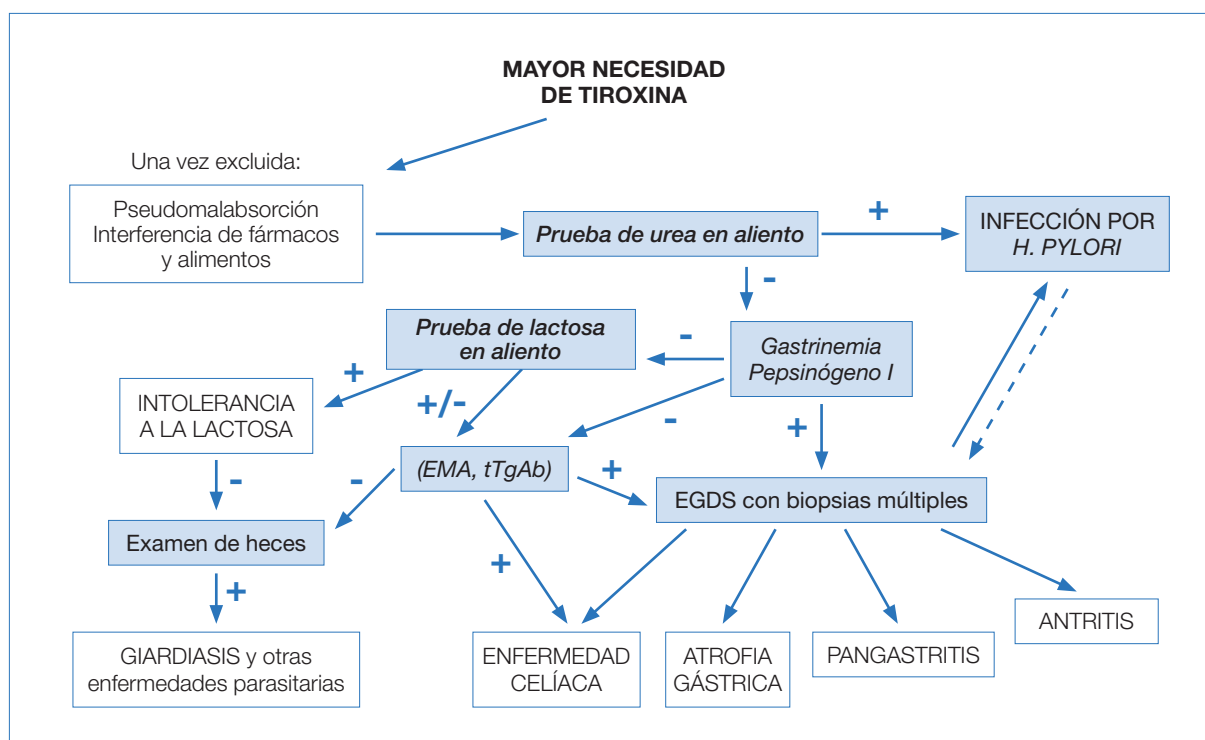


Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico, extraído de Centanni M, Benvenega S, Sachmechi I. *Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. J Endocrinol Invest.* 2017 Dec;40(12):1289-1301.

Bibliografía

- Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S, Cerutti JM, et al; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015; 25: 716-59.
- Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenega S, Centanni M. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev* 2019; 40: 118-36.
- Centanni M, Benvenega S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 1289-301.
- Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek AM, et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. *Clin Ther* 2017; 39: 378-403.
- Miccoli P, Materazzi G, Rossi L. Levothyroxine therapy in thyroidectomized patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 626268.

Tratamiento con hormona de crecimiento en paciente con síndrome de CHARGE

Growth hormone treatment in a patient with CHARGE syndrome

María Sanz Fernández, Marina Mora Sitja, Amparo Rodríguez Sánchez

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España)

1. Motivo de consulta

Niña de 8 años y 8 meses, con síndrome de CHARGE, en seguimiento en consultas de endocrinología infantil desde los 4 años y 6 meses por hipocrecimiento de origen multifactorial.

La paciente recibe seguimiento multidisciplinar por varios especialistas:

- Cardiología: por CIA de tipo *ostium secundum* de la que fue intervenida a los 7 años de edad. No precisa tratamiento farmacológico en la actualidad.
- Oftalmología: por coloboma retiniano bilateral. Intervenida de estrabismo a los 8 años y 10 meses.
- Otorrinolaringología: por sordera neurosensorial bilateral secundaria a agenesia de conductos semicirculares. Portadora de audífonos.
- Digestivo: por reflujo gastroesofágico que precisó alimentación por gastrostomía los primeros años de vida. Actualmente se alimenta por vía oral normal.
- Neuropediatría: presenta un desarrollo neurocognitivo acorde con la edad.

Escolarizada en colegio ordinario. No precisa apoyos. Muy buen rendimiento académico.

2. Antecedentes familiares

Madre sana. Talla: 164,7 cm. Menarquia a los 12 años. Gestaciones/abortos/vivos: 3-1-2.

Padre intervenido de reflujo gastroesofágico. Talla: 178 cm. Pubertad normal.

Talla diana: 164,9 cm (p55, +0,13 DE).

Padres no consanguíneos. Hermano mayor varón sano.

Antecedentes de tallas medias/altas en la familia materna y medias en la familia paterna.

Abuela paterna con hipertensión arterial y diabetes de tipo 2. Abuelo materno con diabetes de tipo 2.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado de curso normal. Parto por cesárea programada por cesárea previa. Edad gestacional: 37 + 5 semanas. Peso: 2.850 g (-0,22 DE); longitud: 50 cm (+0,88 DE); y perímetro cefálico: 33,5 cm (-0,16 DE). Apgar 6-8. Reanimación de tipo III.

Ingreso durante período neonatal por síndrome polimalformativo. Presentaba coloboma retiniano bilateral, CIA de tipo *ostium secundum*, estenosis de la coana izquierda, hipoplasia coclear, hipogenesia del vermis cerebeloso, reflujo gastroesofágico y anemia multifactorial del lactante. Durante su ingreso en neonatos se realizó el diagnóstico clínico de síndrome de CHARGE. Este diagnóstico se confirmó posteriormente mediante exoma clínico (TruSight One), que objetiva la mutación *CHD7* c.3091T>G en el exón 12 (p.Trp1031Gly), patógena, *de novo*.

4. Exploración física

8 años y 8 meses: peso, 20,8 kg (-1,56 DE); talla, 117,5 cm (-2,85 DE); IMC, 15,07 (-0,87 DE); y VC, 4,2 cm/año (-0,88 DE).

Correspondencia:

María Sanz Fernández

E-mail: msanzfernandez@gmail.com

Buen estado general. Armónica. Bien hidratada y nutrida.

Coloboma bilateral, deformidad de los pabellones auriculares, frente estrecha y vello interiliar.

La auscultación cardíaca evidencia soplo sistólico II/VI multifocal.

La auscultación pulmonar evidencia buena entrada de aire bilateral sin ruidos patológicos asociados. Abdomen blando y depresible, sin masas ni megalias. Genitales externos femeninos normales. Hipoplasia de labios mayores. Tanner I.

5. Exploraciones complementarias

Se descarta anemia y celiaquía. Función renal normal.

Eje tiroideo: TSH, 2,33 mUI/L (0,5-4,5); y T_4 L, 1 ng/dL (0,6-1,4).

Eje somatotropo: IGF-I, 29 μ g/L (89-379); e IGFBP-3, 2,06 mg/L (1,4-6,1).

La edad ósea muestra un retraso en la maduración ósea. Edad ósea: 4 años y 6 meses a los 7 años de edad cronológica.

Por la talla baja marcada, la velocidad de crecimiento enlentecida, el retraso de la edad ósea y las cifras bajas de IGF-I, se solicitó test de estímulo con propranolol con pico de GH máximo de 17,9 μ g/L. Posteriormente, se realizó test de generación de somatomedinas con ascenso del IGF-I tras el tratamiento hasta 254 μ g/L.

Test de propranolol: GH, 2;29 μ g/L; a los 60 minutos, 17,9; y a los 90 minutos, 14,3.

Interpretación: descarta déficit de hormona de crecimiento.

Test de generación de GH (se administra hormona de crecimiento en dosis de 0,033 mg/kg/día durante cinco días).

Pretratamiento: IGF-I, 92 μ g/L (89-379); e IGFBP-3, 3,5 mg/L (1,4-6,1).

A los cinco días del tratamiento: IGF-I, 254 μ g/L; e IGFBP-3, 4,48 mg/L (1,4-6,1).

Interpretación: descarta déficit de somatomedinas.

El estudio molecular descarta alteraciones en los genes de la vía GH directa (*GH1*, *GH2*, *GHR*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHIH*, *IGF1* e *IGFBPs*).

6. Aproximación diagnóstica

Hipocrecimiento en paciente con síndrome de CHARGE.

7. Aproximación terapéutica

La paciente lleva una vida normalizada pese a la patología de base. Presenta deterioro de la talla, con importante repercusión psicológica por este motivo, por lo que, conforme con la familia, se decide iniciar tratamiento con hormona de crecimiento por uso compasivo a los 9 años y 2 meses de edad, con dosis de 0,028 mg/kg/día, por vía subcutánea.

8. Seguimiento de la evolución

Al año de tratamiento con hormona de crecimiento, la talla pasa de -2,9 DE a -2,1 DE, con ganancia de talla en el primer año de tratamiento de 10,4 cm/año (+4,51 DE).

A los 14 años y 5 meses de edad cronológica (9 años y 3 meses de edad ósea), la paciente presenta estadio puberal Tanner I. La analítica hormonal es compatible con hipogonadismo hipogonadotrópo (LH, <0,1 UI/L; FSH, 0,2 UI/L; y estradiol, <24 ng/L).

La ecografía pélvica muestra útero de situación y ecogenidad normales, con relación cuello/*fundus* de 1, sin identificarse línea endometrial. Presenta un eje longitudinal de 3,3 mm. Ambos ovarios están en localización normal con pequeños folículos en su interior. El derecho mide 1,6 cm³, y el izquierdo, 1 cm³. Se inicia inducción puberal con valerato de estradiol por vía oral.

Actualmente la paciente tiene 14 años y 7 meses, presenta talla de 154 cm (-1,2 DE) y ha iniciado la pubarquia.

Comentarios

La asociación CHARGE (coloboma del ojo, defectos cardíacos, atresia de las coanas, retraso del crecimiento y/o el desarrollo, hipoplasia genital y anomalías del oído, incluida la hipoacusia) tiene una incidencia de aproximadamente 1:15.000 recién nacidos. Está causada por variantes patógenas en el gen *CHD7* y clínicamente se caracteriza por una amplia gama de anomalías con expresión variable.

El retraso del crecimiento afecta al 60-72% de los niños con síndrome de CHARGE, lo que lo convierte en uno de los problemas médicos más importantes del síndrome. La mayor disminución en la velocidad de crecimiento en CHARGE se puede ver en los primeros años de vida. El retraso del crecimiento es multifactorial y puede estar influenciado por casi todas las

comorbilidades. Distintos factores pueden influir negativamente en el crecimiento, y son particularmente importantes las dificultades para alimentarse¹, las malformaciones cardíacas, las hospitalizaciones frecuentes y las cirugías múltiples que precisan. Además, problemas endocrinológicos, como el hipogonadismo hipogonadotrópico (60-88%), el déficit de la hormona de crecimiento (12-34%) y el hipotiroidismo (12-18%), pueden influir negativamente en el crecimiento².

Existe alguna evidencia de que el retraso en el crecimiento en la primera infancia se asocia con peores resultados del desarrollo neurológico y también podría afectar negativamente a los parámetros de salud de los adultos. Algunos estudios avalan que el uso de hormona de crecimiento con dosis convencionales puede ejercer un efecto positivo sobre la velocidad de crecimiento sin problemas de seguridad³⁻⁵.

Dado el amplio espectro de factores relacionados con la enfermedad que pueden influir en el retraso del crecimiento, este problema complejo requiere un enfoque multidisciplinario hacia el diagnóstico y el tratamiento⁶.

Describimos un caso de una paciente con hipocrecimiento marcado que se ha beneficiado del tratamiento con hormona de crecimiento.

En pacientes con asociación CHARGE y deterioro grave de la talla, cuando esto suponga un deterioro importante de la calidad de vida del paciente, hay que considerar la utilización de hormona de crecimiento para mejorar la talla.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Dörr HG, Madeja J, Junghans C. Spontaneous postnatal growth is reduced in children with CHARGE syndrome. *Acta Paediatr* 2015; 104: e314-8.
2. Legendre M, Abadie V, Attié-Bitach T, Philip N, Busa T, Bonneau D, et al. Phenotype and genotype analysis of a French cohort of 119 patients with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175: 417-30.
3. Dörr HG, Boguszewski M, Dahlgren J, Dunger D, Geffner ME, Hokken-Koelega AC, et al; KIGS International Board. Short children with CHARGE syndrome: do they benefit from growth hormone therapy? *Horm Res Paediatr* 2015; 84: 49-53.
4. Costa C, Coutinho E, Santos-Silva R, Castro-Correia C, Lemos MC, Fontoura M. Neonatal presentation of growth hormone deficiency in CHARGE syndrome: the benefit of early treatment on long-term growth. *Arch Endocrinol Metab* 2020; 64: 487-91.
5. Esposito A, Tufano M, Di Donato I, Rezzuto M, Improda N, Melis D, et al. Effect of long-term GH treatment in a patient with CHARGE association. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 51.
6. Dijk DR, Bocca G, van Ravenswaaij-Arts CM. Growth in CHARGE syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 2019; 12: 607-20.

Talla baja y alteración de la inmunidad debida a mutación germinal en el gen *STAT3*

Short stature and impaired immunity due to germline mutation in the *STAT3* gene

Mariano Silva Hernández¹, Isabel González Casado¹, Agustín Remesal Camba²

¹ Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

² Servicio de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

Introducción

El caso índice, diagnosticado de hipogammaglobulinemia, enfermedad celíaca y hepatopatía crónica no filiada, presenta una talla baja en -4,6 DE. En su evolución, presenta también artritis poliarticular de tobillos y manos. Debido a su patología de base, se inician distintos tratamientos inmunosupresores que controlan parcialmente el cuadro autoinmune, pero no se consigue mejoría de la talla.

Posteriormente, en el estudio genético, se determina una mutación en línea germinal con ganancia de función en el gen *STAT3*. Esta ganancia de función viene determinada por una mayor actividad transcripcional de *STAT3*, quedando afectada la señalización de citoquinas a través de otras vías *STAT*, y disminuyendo el compartimento T supresor.

Este tipo de mutaciones conlleva también defectos secundarios en *STAT5* y *STAT1*. *STAT5* desempeña un papel fundamental en el crecimiento postnatal normal. La mutación de *STAT5* se ha relacionado con un grave retraso del crecimiento por un mecanismo de insensibilidad a la GH, dando lugar a un fenotipo clínico igual al de déficit congénito de GH.

Los inhibidores de las JAK-cinasas, encargadas de fosforilar y activar *STAT*, se han visto eficaces en el tratamiento de los pacientes con mutación con ganancia de función en *STAT*. La utilización de este tratamiento en el caso índice supuso una mejoría franca de las alteraciones autoinmunes, de la talla baja y de la velocidad de crecimiento.

Correspondencia:

Mariano Silva Hernández

E-mail: marianosilvher@gmail.com

1. Motivo de consulta

Paciente de 7 años y 7 meses de edad que es derivado al servicio de endocrinología pediátrica para estudio de talla baja. En seguimiento previo por cuadro de hepatopatía crónica no filiada con signos de fibrosis y ectasia biliar, en tratamiento con corticoides con respuesta parcial. Había recibido tratamiento previo con azatioprina, micofenolato y tacrolimús, suspendidos por hipogammaglobulinemia.

2. Antecedentes familiares

Madre con enfermedad celíaca. Talla: 161 cm (p31). Padre con psoriasis. Talla: 165 cm (p3). Abuela materna afecta de artritis reumatoide.

3. Antecedentes personales

Embarazo controlado correctamente. Recién nacido a término (37 semanas). Longitud: 49 cm (p60, +0,26 DE); y peso 2.890 g (p49, -0,04 DE). Pruebas metabólicas normales. Desarrollo psicomotor normal. Enfermedad celíaca (diagnóstico a los 2 años y medio de edad).

Hipogammaglobulinemia. Hepatopatía crónica no filiada (diagnóstico a los 3 años de edad).

4. Exploración física

Peso: 16,5 kg (p3, -2 DE); talla: 100,7 cm (-4,6 DE); y velocidad de crecimiento, 3,1 cm/año.

Buen estado general. Bien hidratado, nutrido y perfundido. Sin estigmas cutáneos de interés. No hay bocio.

Abdomen blando, depresible, no doloroso en la exploración; hepatomegalia dura de dos traveses de dedo y esplenomegalia de un través de dedo. Tanner estadio I.

5. Exploraciones complementarias

Analítica sanguínea:

- TSH: 1,65 mUI/L; y T_4 L 1,2 ng/dL. Anticuerpos anti-tiroideos negativos.
- IGF-I: 126 ng/mL (p47); e IGFBP-3, 2,82 mg/mL (p49).
- HbA1c: 4,3%.
- Hipertransaminasemia persistente: GOT, 102 UI/L; GPT, 129 UI/L; y GGT, 30 UI/L.

Edad ósea disociada para una edad cronológica de 7 años y 7 meses (Figura 1): carpo de 2-2,5 años con braquimesofalangia; falanges de 3,5-4 años.

Densitometría ósea: Z-score, -2,2 (osteopenia, Yeste et al).

Estudio genético realizado a los 10 años de edad: mutación en línea germinal con ganancia de función en el gen *STAT3* (p.G421R).



Figura 1. Edad ósea disociada para una edad cronológica de 7 años y 7 meses.

6. Aproximación diagnóstica

Mutación en línea germinal con ganancia de función en el gen *STAT3* (p.G421R). Este tipo de mutaciones conlleva defectos secundarios en la fosforilación de *STAT5* y *STAT1*, y en la función de los linfocitos T supresores, determinando infecciones recurrentes, talla baja y fallo de medro, procesos linfoproliferativos y autoinmunidad multiorgánica.

7. Aproximación terapéutica

Tras el diagnóstico de la mutación en línea germinal con ganancia de función en el gen *STAT3*, se inicia tratamiento con inhibidores de las JAK-cinasas, encargadas de fosforilar y activar *STAT*, suponiendo una mejoría franca de las alteraciones autoinmunes. Junto con el tratamiento con tocilizumab, se reinicia el tratamiento con r-hGH, con mejoría de la velocidad de crecimiento.

8. Seguimiento de la evolución

A los 7 años y 9 meses de edad se inicia en su hospital de referencia tratamiento por uso compasivo con GH recombinante, y se consigue una mejoría franca de la velocidad de crecimiento (4,8 cm/año). Se asocia una disminución progresiva del tratamiento corticoideo (hasta 7,5 mg/m²/día), junto con cambios en el tratamiento inmunosupresor.

A los 8 años y 3 meses presenta enfermedad de Perthes bilateral (necrosis avascular de ambas caderas) y se decide la retirada del tratamiento con GH recombinante.

A los 8 años y 6 meses inicia cuadro de poliartritis en los tobillos y las manos, y se le diagnostica artritis poliarticular reumatoide juvenil en reumatología infantil. Se objetiva, además, trombocitopenia intermitente (90.000 plaquetas/mm³). Se inicia tratamiento con etanercept y con adalimumab sin obtener mejoría clínica.

A los 9 años y 6 meses de edad se inicia tratamiento con tocilizumab intravenoso. Se objetiva importante mejoría articular y disminución marcada de la hepatoesplenomegalia. Se asocia tratamiento con infusión de gammaglobulina cada seis semanas. En este momento mantiene la talla en 109,3 cm.

A los 10 años de edad se descubre, como se ha comentado, en el panel genético de inmunodeficiencias, mutación en línea germinal con ganancia de función en el gen *STAT3* p. G421R, asociada a infecciones recurrentes, talla baja y fallo de medro, linfoproliferación y autoinmunidad. En este momento, coincidiendo con la persistencia de la talla baja con mala velocidad de crecimiento en presencia de factores coadyuvantes.



Figura 2. Artritis pretratamiento.



Figura 3. Artritis (inactiva) postratamiento.

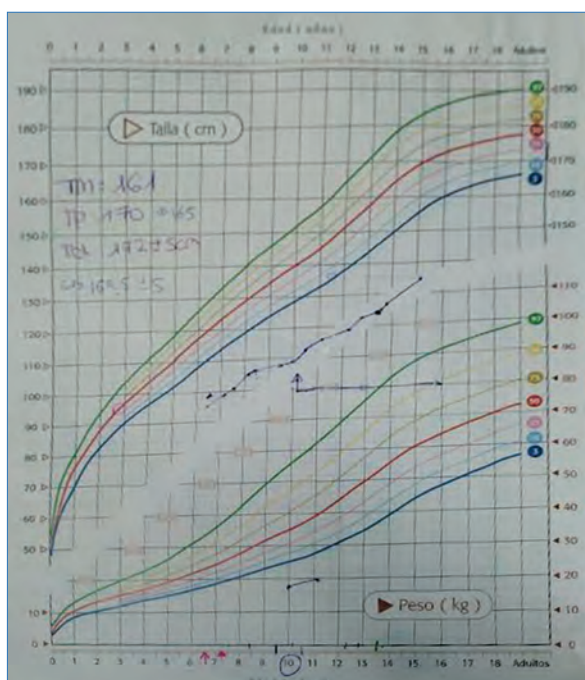


Figura 4. Gráfica de crecimiento.

tes, y acorde con hallazgos bibliográficos, se reinicia tratamiento con GH recombinante, manteniendo el tratamiento con tocilizumab. A los 11 años presenta mejoría en la movilidad, la rigidez y el dolor de las articulaciones, pero mantiene la talla baja.

A los 13 años de edad (marzo de 2019), sobre la base de nuevos hallazgos bibliográficos, se añade ruxolitinib, inhibidor de las JAK-cinasas, al tratamiento con tocilizumab, y presenta una clara mejoría clínica (Figuras 2 y 3). En la última revisión, a los 15 años de edad, no presenta artritis (está inactiva); la velocidad de crecimiento ha aumentado hasta los 7,74 cm/año (Figura 4); se ha producido la remisión de la hepatitis autoinmune; normalización de las plaquetas y de las transaminasas; y persiste una linfocitopenia leve con subpoblaciones normales.

Comentarios

En este caso describimos a un paciente con talla baja patológica en el contexto de una mutación en línea germinal con ganancia de función del gen *STAT3*. La ganancia de función en *STAT3* conlleva defectos secundarios en la fosforilación de *STAT5* y *STAT1*, y en la función de los linfocitos T reguladores. Las mutaciones en los genes importantes para el desarrollo y/o la función de las células T reguladoras socavan drásticamente la tolerancia periférica, produciendo autoinmunidad endocrina temprana y la disregulación inmunitaria. Los pacientes afectados por este tipo de mutación presentan procesos linfoproliferativos, talla baja y fallo de medro, autoinmunidad multiorgánica y citopenias. El paciente presentaba en este caso hepatoesplenomegalia, talla baja patológica ($-4,6$ DE), hipogammaglobulinemia con necesidad de infusión de gammaglobulinas cada seis semanas, poliartritis de los tobillos y las manos, enfermedad celíaca, hepatopatía crónica no filiada y trombocitopenia.

En pacientes con mutación germinal con ganancia de función en gen *STAT3*, habitualmente se ha utilizado para combatir la autoinmunidad tocilizumab, un inhibidor de la interleucina-6, que es una de las citocinas principales que interviene en la cascada de activación de *STAT3*; una vez la interleucina-6 se une a su receptor, las JAK-cinasas reclutan, fosforilan y activan *STAT*, trasladándose así *STAT* al núcleo e interactuando con elementos específicos del ADN como parte de complejos reguladores de la transcripción. Las mutaciones de *STAT3* conducen a la autoinmunidad debido a su implicación en las vías de señalización intracelulares relevantes para la disregulación inmunitaria, incluyendo la señalización proinflamatoria, la inhibición de las células T supresoras y la potenciación de las células T *helper* 17. En nuestro paciente se inició tocilizumab a los 9 años y medio de edad, consiguiendo mejoría de la poliartritis y disminución de la hepatoesplenomegalia a pesar de mantener transaminasas altas.

Una talla baja $< -2,5$ DE es una característica común a pacientes con este tipo de mutación, debida, sobre todo, al defecto secundario en *STAT5*. En diversos estudios se ha utilizado hormona de crecimiento como tratamiento con buena respuesta y escasez de

efectos secundarios. En nuestro caso, antes de obtener el diagnóstico genético, el paciente había recibido tratamiento con hormona de crecimiento durante seis meses, pero se retiró en el contexto de aparición de necrosis avascular de caderas. Una vez se diagnosticó la mutación de *STAT3* a los 10 años de edad, se reinició tratamiento con hormona de crecimiento sin aparición de efectos secundarios y con resultados positivos en la velocidad de crecimiento (+1,68 DE).

Los últimos estudios pertinentes hablan del uso de inhibidores de las JAK-cinasas, los 'jakinibs', para el tratamiento de los trastornos inmunes en pacientes con mutación germinal con ganancia de función en *STAT3*. Los jakinibs bloquean la activación JAK inducida por citocinas. En este paciente, se inició a los 13 años de edad ruxolitinib, fármaco que preferentemente bloquea la JAK-1 y la JAK-2 (principales JAK-cinasas presentes en la activación de *STAT3*, y que normalmente se activan tras la unión de interleucina-6 a su receptor). Su uso concomitante con tocilizumab supuso un gran cambio en el cuadro poliartrítico, que quedó inactivo, además de colaborar en la remisión del cuadro hepático y en la normalización de la cifra de plaquetas. A partir del uso de ruxolitinib junto con tocilizumab y de hormona de crecimiento, la velocidad de crecimiento aumentó exponencialmente; en la última revisión en marzo de 2021, a los 15 años de edad, la velocidad de crecimiento se encontraba en $p>99$ (+3,41 DE).

Las mutaciones con ganancia de función en *STAT3* conllevan defectos secundarios en la fosforilación de *STAT5* y *STAT1* y en la función de los linfocitos T supresores. Determinan así cuadros múltiples que incluyen talla baja, hipogammaglobulinemia e infecciones de repetición, linfoproliferación y procesos autoinmunes diversos que pueden afectar a diversos órganos, incluyendo el hematológico (presentando anemia, neutropenia y/o trombocitopenia). El fármaco normalmente utilizado en este cuadro para combatir la autoinmunidad y las distintas alteraciones asociadas ha sido tocilizumab, inhibidor de la interleucina-6, citocina principal que interviene en la cascada de activación de *STAT3*.

Un fármaco que se ha empezado a utilizar recientemente en este contexto es el ruxolitinib, un inhibidor de las JAK-cinasas, que bloquea preferentemente la JAK-1 y la JAK-2, presentes en la vía de activación de *STAT3*, luchando así contra las alteraciones inmunológicas. En nuestro paciente, su uso concomitante con tocilizumab y con la hormona de crecimiento supuso un aumento significativo en la velocidad de crecimiento y una mejoría clara de la talla hasta la fecha.

Debido principalmente al defecto secundario en *STAT5*, la talla baja es una característica común de estos pacientes. La hormona de crecimiento es un tratamiento

seguro y con buena respuesta, que se puede utilizar como tratamiento adyuvante al resto de fármacos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Milner JD, Vogel TP, Forbes L, Ma CA, Stray-Pedersen A, Niemela JE, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline *STAT3* gain-of-function mutations. *Blood* 2015; 125: 591-9.
2. Nadeau K, Hwa V, Rosenfeld RG. *STAT5b* deficiency: an unsuspected cause of growth failure, immunodeficiency, and severe pulmonary disease. *J Pediatr* 2011; 158: 701-8.
3. Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, Castro-Wagner J, Schussler E, Weinacht KG, et al. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (*STAT1*) or *STAT3* mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 1665-9.
4. Yeste D, Carrascosa A. Osteopenia/osteoporosis having nutritional origin. *Revista Española de Pediatría* 2003; 59: 99-105.

