

XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

1 ACTIVACIÓN NEURONAL EN NÚCLEOS HIPOTALÁMICOS IMPLICADOS EN EL CONTROL DE LA REGULACIÓN DE GH, EN ESTUDIO DE RESERVA HIPOFISARIA

E. García Martínez, J.P. Rojas Ramírez, M.D. Cañete Vázquez, G. Bernal Valls, R. Cañete Estrada y L. Jiménez-Reina
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Endocrinología Pediátrica. Córdoba.

El control hipotalámico de la secreción de hormona de crecimiento es ejercido fundamentalmente por GHRH y SRIH. Las neuronas productoras de GHRH se sitúan principalmente en el núcleo arcuato y desde éste proyectan a la eminencia media donde la liberan. Las neuronas productoras de somatostatina, localizadas en el núcleo periventricular, también proyectan hacia la eminencia media.

En el contexto de estudio de reserva hipofisaria, se evalúa la respuesta de las neuronas hipotalámicas de los núcleos arcuato y periventricular, implicados en la regulación de la secreción de GH, a estímulos combinados de GHRH y secretagogos de GH tras somatostatina.

Material y métodos: Se distribuyeron en doce grupos ratas Wistar hembras de 30-35 días de vida. Seis recibieron SRIH y seis suero salino a los -90 minutos. A ambos, respectivamente, se les administraron, en el tiempo 0 minutos, suero salino, GHRH, GHRP-6, Ghrelina, GHRH + GHRP-6, GHRH + GHRELINA (1 µg/ kg peso en todos los casos). Los animales se sacrificaron por decapitación a los -90, 0, 30 y 90 minutos, para obtener los cerebros, que se fijaron en paraformaldehído al 6% en TBS, con sucrosa al 15%. Éstos se sumergieron en Tissue Tek® - OCT™, para su congelación en isopentano (Merck) enfriado en nitrógeno líquido y tras su posterior corte en criostato, fueron inmunoteñidos con anti proteína c-fos, determinándose la proporción de neuronas hipotalámicas de los núcleos hipotalámicos arcuato y periventricular.

Resultados: En el núcleo arcuato, la administración de distintos estímulos liberadores de GH induce un incremento de la expresión de proteína c-fos a los 90 minutos. La administración de somatostatina también supone un aumento de la expresión de proteína c-fos, y después de ésta, sólo la administración de los estímulos combinados de GHRH con secretagogos de GH es capaz de incrementar aún más la expresión de proteína c-fos. La respuesta de ghrelina se veía bloqueada por el antagonismo funcional con SRIH.

En el núcleo periventricular, se observa una disminución de la expresión de proteína c-fos con todos los tratamientos excepto con la administración combinada de GHRH y GHRP-6. La administración de somatostatina disminuye de forma dis-

creta la expresión de proteína c-fos que se recupera espontáneamente salvo con GHRH, GHRELIN y GHRH más GHRP-6 que mantienen su inhibición.

Conclusiones: En el núcleo arcuato, productor de GHRH, los estímulos liberadores de GH inducen aumento de la expresión de proteína c-fos, mientras que somatostatina no sólo inhibe su expresión sino que es capaz de bloquear la respuesta a los distintos estímulos liberadores.

De forma contraria, en el núcleo periventricular, productor de SRIH, los distintos estímulos liberadores de GH, inhiben la expresión de proteína c-fos y la administración de SRIH exógena sólo bloquea este efecto tras la administración de GHRP-6 y GHRH + GHRELIN.

2 NEUROPROTECCIÓN EN EL NÚCLEO ARCUATO HIPOTALÁMICO POR GHRP-6 (GROWTH HORMONE RELEASING PEPTIDE-6) FRENTE AL DAÑO EXCITOTÓXICO INDUCIDO POR GLUTAMATO MONOSÓDICO (MSG)

A. Delgado Rubín de Félix, J.A. Chowen, J. Argente y L.M. Frago
Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Servicio de Crecimiento y Metabolismo. Madrid.

Introducción: La toxicidad del MSG en diversas regiones cerebrales carentes de barrera hematoencefálica está ampliamente descrita, siendo especialmente destacable la neurodegeneración del núcleo arcuato hipotalámico (ARC). En estudios recientes hemos demostrado que la administración crónica de GHRP-6 por vía sistémica a ratas macho adultas incrementa significativamente la expresión de IGF-I en el ARC, disminuyendo los niveles de muerte basal, lo que está a su vez relacionado con la activación de varias proteínas implicadas en vías de supervivencia y proliferación celular. En este estudio empleamos MSG para inducir un daño excitotóxico selectivo en la región del ARC y valorar los posibles efectos neuroprotectores del GHRP-6 frente a este tipo de lesiones.

Material y métodos: Se emplearon ratas Wistar macho (n = 6) a las que se administró por vía intravenosa suero salino, MSG (1 g/día), GHRP-6 (150 µg/día) o MSG + GHRP-6 durante 7 días. La determinación de la muerte por apoptosis se cuantificó por ELISA. Los niveles relativos de las proformas y formas activas de la Poli (ADP-ribosil) Polimerasa (PARP), se determinaron por *western blot*.

Resultados: El ELISA (fig. 1) de detección de muerte celular indica un incremento en la neurodegeneración por apoptosis en el ARC de las ratas a las que se había administrado MSG,

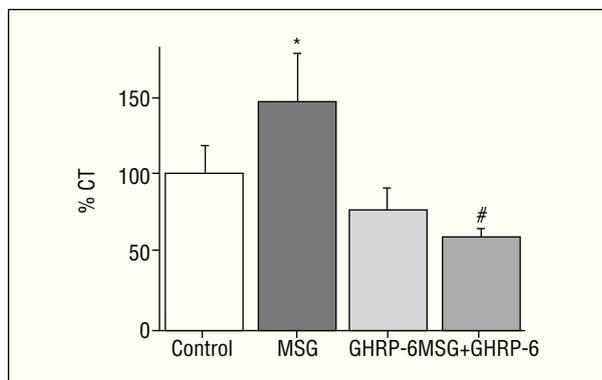


Figura 1. Niveles relativos de apoptosis en los diferentes grupos de animales.

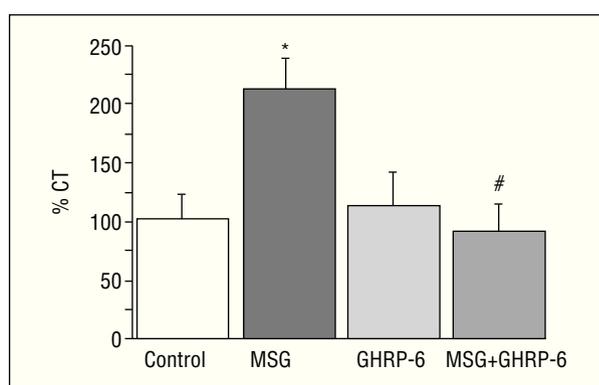


Figura 2. Niveles relativos de la forma activa y la proforma de PARP en los cuatro grupos.

mientras que cuando habían sido tratadas simultáneamente con GHRP-6 no se ven diferencias con respecto a los animales control. Aquellas ratas tratadas con MSG muestran un incremento en los niveles de PARP (fig. 2). Estos efectos desaparecen en la administración conjunta con GHRP-6.

Conclusión: El GHRP-6 protege las neuronas del núcleo arcuato frente a la muerte celular programada inducida por un estímulo excitotóxico, impidiendo la activación de la vía intrínseca de apoptosis y los efectores nucleares, como PARP.

3

CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO DE NIÑOS ESPAÑOLES DEL ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA GeNeSIS: COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN TOTAL DEL ESTUDIO

J.I. Diago Cabezedo, C. Luzuriaga Tomás², M.J. Martínez-Aedo³, M. Oyarzábal Irigoyen⁴, J.L. Lechuga Campoy⁵, M. Gussinyer Canadell⁶ y R. Cañete Estrada⁷

¹Lilly S.A. ²Hospital Marques de Valdecilla. Santander. ³Hospital Materno-Infantil. Malaga. ⁴Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ⁵Hospital Virgen del Mar. Cadiz. ⁶Hospital Valle de Hebron. Barcelona. ⁷Hospital Reina Sofia. Cordoba. Departamento de Investigación Clínica. Alcobendas. Madrid.

Introducción: GeNeSIS (The Genetics of Neuroendocrinology of Short Stature International Study) es un estudio internacional de farmacovigilancia diseñado para evaluar la segu-

ridad y la eficacia del tratamiento con somatropina (Humatrope[®], Eli Lilly and Company) en niños a largo plazo, de acuerdo con los datos recogidos siguiendo la práctica clínica habitual.

Objetivos: Evaluar las características basales de la muestra de niños españoles, teniendo en cuenta edad, estadio puberal y SDS de talla al diagnóstico, diagnóstico y dosis de somatropina al inicio del tratamiento y compararlos con las características de la población total del estudio.

Resultados: De los 280 niños españoles, 251 (89,6%) estaban diagnosticados de déficit de hormona de crecimiento (GHD); 16 (5,7%) tenían síndromes con alteraciones del gen SHOX y 13 (4,7%) tenían otras causas de talla baja, en contraste con la población total: 6.340 pacientes, 4.405 (69,5%) con GHD, 816 (12,9%) con síndromes con alteraciones del gen SHOX y 1.119 (17,6%) con otras causas de talla baja, incluyendo 501 (7,9%) con talla baja idiopática. El rango de edad más frecuente al diagnóstico fue 10 a 15 años en ambas poblaciones (española: 49,1% vs. total: 38,8%) A pesar de ello, en la muestra española sólo el 48,3% de los niños eran menores de 10 años al diagnóstico mientras que más de la mitad de la población total (56,6%) era menor de 10 años en el momento del diagnóstico.

Al realizar este análisis por sexos, esta diferencia es aún mayor en varones. No obstante, la mayoría de los niños eran prepuberales al diagnóstico en ambas poblaciones. Asimismo, ambas eran similares en cuanto a las SDS de talla al diagnóstico y la dosis inicial de somatropina, analizadas según el diagnóstico.

Conclusiones: Estos datos muestran que el GHD es la causa más frecuente de tratamiento con somatropina en los niños españoles del estudio GeNeSIS; los síndromes con alteraciones del gen SHOX son más del doble en la población total que en la española; y la edad al diagnóstico es mayor en los niños españoles, especialmente en los varones. No hay diferencias entre las SDS de talla inicial, ni en la dosis de somatropina utilizada.

4

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON SOMATROPINA EN UN GRUPO DE NIÑOS CON DÉFICIT DE GH TRAS EL PRIMER AÑO DE TRATAMIENTO

M. Oyarzábal Irigoyen, M.J. Martínez-Aedo², J.L. Lechuga Campoy³, C. Luzuriaga Tomás⁴, R. Cañete Estrada⁵, M. Gussinyer Canadell⁶ y J.I. Diago Cabezedo⁶

¹Hospital Virgen del Camino. ²Hospital Materno-Infantil. Malaga. ³Hospital Virgen del Mar. Cadiz. ⁴Hospital Marques de Valdecilla. Santander.

⁵Hospital Reina Sofia, Cordoba. ⁶Hospital Valle de Hebron. Barcelona.

⁷Lilly España, S.A. Endocrinología Pediátrica. Pamplona.

Introducción: El estudio de farmacovigilancia GeNeSIS (The Genetics of Neuroendocrinology of Short Stature International Study) ha sido diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo del tratamiento con somatropina (Humatrope[®], Eli Lilly and Company) en niños, de acuerdo con la práctica clínica habitual, basado en la recogida de datos en un escenario observacional.

Objetivos: Se ha evaluado la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en el grupo de niños españoles con déficit de hormona de crecimiento (GHD), tras el primer año de tratamiento sustitutivo.

Resultados: Se estudiaron 127 pacientes (54 niñas y 73 niños), sin tratamiento con somatotropina previo a su entrada en GeNeSIS, diagnosticados de GHD (pico máximo de GH: $6,06 \pm 3,92$ $\mu\text{g/L}$) Su edad cronológica al diagnóstico era $10,00 \pm 3,45$ años, y su edad ósea basal (Greulich-Pyle) $-2,45 \pm 1,24$ SDS. La dosis media inicial de hormona de crecimiento fue de $0,21 \pm 0,05$ mg/kg/semana, con un retraso medio desde el diagnóstico al inicio del tratamiento de $0,59 \pm 0,98$ años. Los resultados auxológicos y bioquímicos (tabla) se expresan como la media \pm DE e intervalo de confianza del 95%. Para comparar datos basales y tras un año de tratamiento se ha utilizado una t de Student para muestras pareadas (* $p < 0,001$).

	Basal	Un año de tratamiento
SDS de talla	$-2,59 \pm 0,92$ [-2,76; -2,43]	$-2,02 \pm 0,81^*$ [-2,16; -1,88]
Velocidad de crecimiento (cm/año)	$4,29 \pm 1,50$ [3,98; 4,60]	$9,09 \pm 2,76^*$ [8,61; 9,58]
SDS de velocidad de crecimiento	$-1,30 \pm 1,11$ [-1,52; -1,07]	$2,59 \pm 2,15^*$ [2,21; 2,97]
SDS de IGF-I	$-3,05 \pm 2,06$ [-3,76; -2,33]	$-0,03 \pm 1,38$ [-1,25; -1,31]

Tras un año de tratamiento, el incremento medio de SDS de talla fue de $0,62 \pm 0,48$; el incremento medio de la velocidad de crecimiento $4,86 \pm 2,94$ cm/año; y el incremento de la velocidad de crecimiento expresado en SDS $3,78 \pm 2,52$.

Conclusiones: Estos datos confirman que el efecto beneficioso del tratamiento con GH en pacientes con GHD puede observarse ya tras el primer año de tratamiento, desde un punto de vista auxológico y bioquímico. El incremento de la velocidad de crecimiento prácticamente normaliza las SDS de talla tras este corto periodo de tratamiento.

5 TALLA EN LA POBLACIÓN ANDALUZA. ESTUDIO DE CRECIMIENTO ANDALUZ 2005

J.P. López Sigüero, J.M. Fernández García, J.D. Luna del Castillo y J.A. Moreno Molina

Hospital Materno-Infantil. Endocrinología Pediátrica. Pediatría. Málaga.

Objetivo: Obtener unas tablas de referencia de talla para niños y jóvenes andaluces, entre los 3 y los 23 años.

Metodología: Se realizó un estudio transversal a través de un muestreo en dos poblaciones diferentes, la primera para individuos hasta 18 años y la segunda a partir de esta edad.

Para la muestra de individuos menores de 18 años, se escogió una muestra aleatoria de Centros escolares andaluces estratificados por tamaño de la población y por tipo de Centro (privado, público o concertado). La muestra de individuos mayores de 18 años, se eligió en Centros de enseñanza secundaria con módulos profesionales y en población universitaria.

El tamaño muestral se calculó según el esquema de Royston para rangos de referencia que contengan al 95% de la población. Se tomaron edades centradas en años enteros y medios y se ajustaron a un modelo de regresión a partir de esos años. Se realizó una muestra polietápica, por tanto con incremento en el tamaño muestral. Se partió de 4 alumnos por clase y de un coeficiente de correlación intracentro de 0,05. Se hizo una corrección para estratos difícilmente accesibles (poblaciones muy pequeñas o centros privados).

Ningún centro rehusó participar y sólo 5 individuos lo hicieron (0,07%). Los análisis fueron ponderados por el inverso de la probabilidad de extracción para la muestra, es decir por una ponderación compleja.

El número total de individuos de la muestra fue de 9.066, de los cuales el 50,1% fueron mujeres y el 80% tuvieron 18 años o menos.

El trabajo de campo se realizó a través de dos examinadores entrenados en auxología, de los cuales, una siempre media y otra anotaba en dos bases de datos que después se confrontaron.

Como material se usaron un tallímetro Holtain y una báscula Seca portátiles. La financiación fue mixta*.

Los datos se ajustaron mediante el método LMS (Cole, 1992), con el 75% de los datos para construir las curvas y el 25% restante, para comprobar la bondad del ajuste. Los test de bondad de ajuste siempre dieron no significativos ($p > 0,25$).

Resultados: La talla media de los hombres a los 18 años fue de $174,7 \pm 6,37$ cm y a los 23 años de $177 \pm 6,91$ cm. La talla media de las mujeres a los 18 años fue de $162,6 \pm 5,51$ cm y a los 23 años de $164,4 \pm 6,55$ cm. Estos datos no mostraron diferencias significativas con los estudios españoles recientes: Barcelona, Zaragoza, Bilbao (transversal). Al igual que en estos estudios las tallas fueron superiores prácticamente en cada edad a las de Tanner (1975) en aproximadamente 0,5 DS.

Conclusiones: 1. Los datos de tallas representan a la población andaluza entre 3 y 23 años. 2. En talla adulta no hay diferencias significativas entre los resultados de este estudio y otros estudios contemporáneos realizados en diferentes poblaciones españolas.

*Financiación: Proyecto de Investigación SAS 137/04 y Laboratorios Serono.

6 PESO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN LA POBLACIÓN ANDALUZA. ESTUDIO DE CRECIMIENTO ANDALUZ 2005

J.P. López Sigüero, J.M. Fernández García, J.D. Luna del Castillo y J.A. Moreno Molina

Hospital Materno-Infantil. Endocrinología Pediátrica. Pediatría. Málaga.

Objetivo: Obtener unas tablas de peso e índice de masa corporal (IMC) para niños y jóvenes andaluces, entre los 3 y los 23 años.

Metodología: Se realizó un estudio transversal a través de un muestreo en dos poblaciones diferentes, la primera para individuos hasta 18 años y la segunda a partir de esta edad.

Para la muestra de individuos menores de 18 años, se escogió una muestra aleatoria de Centros escolares andaluces estratificados por tamaño de la población y por tipo de Centro (privado, público o concertado). La muestra de individuos mayores de 18 años, se eligió en Centros de enseñanza secundaria con módulos profesionales y en población universitaria.

El tamaño muestral se calculó según el esquema de Royston para rangos de referencia que contengan al 95% de la población. Se tomaron edades centradas en años enteros y medios y se ajustaron a un modelo de regresión a partir de esos años. Se realizó una muestra polietápica, por tanto con incremento

en el tamaño muestral. Se partió de 4 alumnos por clase y de un coeficiente de correlación intracentro de 0,05. Se hizo una corrección para estratos difícilmente accesibles (poblaciones muy pequeñas o centros privados).

Ningún centro rehusó participar y sólo 5 individuos lo hicieron (0,07%). Los análisis fueron ponderados por el inverso de la probabilidad de extracción para la muestra, es decir por una ponderación compleja.

El número total de individuos de la muestra fue de 9.066, de los cuales el 50,1% fueron mujeres y el 80% tuvieron 18 años o menos.

El trabajo de campo se realizó a través de dos examinadores entrenados en auxología, de los cuales, una siempre media y otra anotaba en dos bases de datos que después se confrontaron.

Como material se usaron un tallímetro Holtain y una báscula Seca portátiles. Los individuos se pesaron vestidos, descontando el peso medio de la ropa. La financiación fue mixta*.

Los datos se ajustaron mediante el método LMS (Cole, 1992), con el 75% de los datos para construir las curvas y el 25% restante, para comprobar la bondad del ajuste. Los test de bondad de ajuste siempre dieron no significativos ($p > 0,25$).

Resultados: Se muestran las gráficas de peso e IMC. A los 18 años el 70% de los hombres y el 19,5% de las mujeres tuvieron sobrepeso y 8% de los hombres y el 3,5% de las mujeres obesidad. Comparando los IMC a los 18 años tanto en hombres como en mujeres de los principales estudios realizados en España en los últimos 5 años se obtienen los siguientes resultados:

HOMBRES	Andalucía	Barcelona	Bilbao	Zaragoza	Enkid
P ₅₀	22,9	21,22	22,94	22,21	22,50
P ₇₅	25,5			23,9	24,69
P ₉₇	32,7		28,8	27,8	29,94
MUJERES	Andalucía	Barcelona	Bilbao	Zaragoza	Enkid
P ₅₀	21,7	20,97	20,97	20,9	21,38
P ₇₅	24			23,5	23,21
P ₉₇	30,2		26,75	28,2	27,78

Conclusiones: Se muestran los datos del primer estudio andaluz de peso e índice de masa corporal: 1. Las tasas de sobrepeso y obesidad a los 18 años son superiores a las de los estudios españoles coetáneos. 2. La intensidad del sobrepeso (medida con IMC) es superior en ambos sexos a la de estudios españoles coetáneos.

*Financiación: Proyecto investigación del SAS 137/04 y Laboratorios Serono

7

RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y ANÁLISIS DEL GEN IGF1. AVANCE DE RESULTADOS

L. Castro Feijóo¹, C. Quinteiro², P. Cabanas¹, L. Loidi², P.G. Medina¹, J. Barreiro¹, F. Domínguez³ y M. Pombo¹

Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela.

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia.

²Unidad de Medicina Molecular. FPGMX. ³Dpto de Fisiología. A Coruña.

Alrededor de un 3 a 5% de los neonatos nacen pequeños para su edad gestacional (PEG). Aunque la etiopatogenia es aún desconocida, actualmente se ha relacionado con alteraciones en los genes IGF1 y RIGF1 (receptor de IGF1). Se sabe que en su evolución estos pacientes pueden presentar retraso de crecimiento postnatal y alteraciones metabólicas.

Objetivo: Caracterización clínica y genética de pacientes con RCIU/PEG

Metodología: Se estudiaron pacientes con peso y/o longitud al nacimiento < 2SDS para edad gestacional atendidos en nuestro centro, con y sin intervención terapéutica con GH. Se evaluaron las características clínicas, auxológicas, metabólicas y hormonales del eje GH-IGF1. Se recogieron datos perinatales, evolutivos auxológicos, bioquímica relacionada con el metabolismo (glucosa, insulina, lipidograma), y hormonal (GH, IGF1, IGFBP-3). En los casos que estén en tratamiento con GH (dosis: 0,035 mg/kg/día) se hará un seguimiento anual (auxológico y bioquímico). Para el análisis molecular del gen IGF1 se obtuvo, tras consentimiento informado, ADN a partir de sangre periférica. Se realizó amplificación por PCR, con cebadores diseñados por nosotros, de toda la región codificante y zonas de procesamiento de las isoformas IGF1A e IGF1B del gen IGF1. Secuenciación cíclica bidireccional de los fragmentos amplificados.

Resultados: Hasta el momento se han incluido 10 pacientes (4 niñas y 6 niños). El tiempo de gestación en el 80% de los casos fue ≥ 37 semanas. El dato de la longitud al nacimiento sólo fue recogido en 6 de los pacientes. En relación a la evolución de crecimiento el 20% hizo el catch-up de recuperación antes de los 3 años de edad, el resto mantuvo un crecimiento inferior a -2,5 SDS para la población e inferior a talla diana (SDS TD niños: -1,03; SDS TD niñas: -1,79). La maduración ósea en el 80% de los pacientes estaba retrasada en más de 1 año. En la evaluación del eje GH-IGF1, en el 60% de los casos se observan niveles de IGF1 disminuidos con valores de GH > a 10 ng/mL en el test de estimulación. Los niveles de insulina, colesterol y triglicéridos no presentaron alteraciones en ninguno de los pacientes. Los pacientes tratados con hormona de crecimiento, han presentado una evolución satisfactoria con mejoría del SDS de talla y sin complicaciones al año de tratamiento (ver tabla).

Pac	sexo	sdsTD	EDi (años)	To (cm)	sdsTo	EOo (G.P)	T1 (cm)	sds T1	EO1 (G.P)	IGF1o	IGF11	V.sdsT
1	V	-1,18	9,3	116,5	-2,76	6a	126	-1,98	7a6m	52,3	430	-0,72
2	M	-2,25	4,9	95,5	-2,4	3 a	106,6	-1,24	5a 3m	55	216	-1,16
3	M	-2,22	8,5	111,7	-2,75	6 a	119,3	-2,46	7a3m	131	376	-0,29

V: varón, M: mujer, TD: talla diana, EDi: edad al inicio del tratamiento, To: talla pre-tratamiento, EOo: Edad ósea pre-tratamiento, T1: talla a1 año de tratamiento, EO1: Edad ósea al año de tratamiento, IGF1o: IGF1 pre-tratamiento, IGF11: IGF1 al año de tratamiento. VsdsT: variación del SDS de talla en un año de tratamiento.

En el estudio del gen IGF1 se encontró, en 2 de los pacientes (20%), un cambio en el intrón I, en la posición -23 con respecto al exón 2 del gen, de citosina a adenina, en heterocigosis. Este cambio está identificado como un polimorfismo: rs5742620 por el NCBI.

Conclusiones: Es conocido que la evolución del crecimiento postnatal en este tipo de pacientes es variable, sin que hasta el momento sepamos cuales son sus determinantes. La reciente introducción del tratamiento con hormona de crecimiento, los avances en el conocimiento de las alteraciones metabólicas y la posibilidad de profundizar en el estudio de genes candidatos que expliquen la etiopatogenia de este cuadro clínico hacen necesaria una observación minuciosa de la evolución de estos pacientes.

8 SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY (CLS). UNA RARA CAUSA DE TALLA BAJA

J.P. González Díaz, M. Mateos Durán, M.V. Villanueva Accame, M. Murray Hurtado y R. López Almaraz

Hospital Universitario de Canarias. Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. La Laguna.

El CLS es una rara enfermedad genética ligada al cromosoma X, afecta preferentemente al varón con una incidencia de 1/50.000-100.000 Rn/año. Se caracteriza por retardo mental y trastornos en el crecimiento óseo, que se traducen por diversas anomalías del esqueleto y talla baja.

Observación clínica: Varón de 08.10 años, 2º hijo de padres jóvenes sanos, sin antecedentes obstétricos-neonatales ni familiares de interés con:

Déficit mental moderado, predominio en el lenguaje y conducta disruptiva.

Rasgos craneofaciales dismórficos. Ensanchamiento de la porción distal de los huesos largos y zonas acras.

Talla baja (-2 DS). Velocidad de crecimiento decreciente, sin causa aparente en los últimos 4 años, pasando del P 50% a los 04.06 años al P 3% en la actualidad.

Con los siguientes hallazgos: P 29 kg (P 50%) T 121 cm (P 3%) IMC 20% (P 75%) TD 175cm (P 50%).

Fenotipo peculiar tosco con dismorfia craneofacial: Macrocefalia, hipertelorismo ocular, reborde orbital prominente, cejas pobladas, apertura palpebral antimongoloides descendentes, Nariz plana gruesa y antevertida con puente nasal ancho. Boca con labios gruesos prominentes evertidos. Macroglosia-exoglosia. Mala implantación dental. Mejillas planas con orejas pequeñas y de baja implantación. Panículo adiposo escaso, con resaltes óseos marcados. Laxitud cutáneo-ligamentosa. Huesos largos ensanchamiento en su porción distal. Manos y pies toscos, anchos y gruesos. Sin asimetría ni dismetría corporal.

Estudios analíticos:

- Hematimetría. Bioquímica. Perfiles lipídicos-enzimáticos. Iones. Metabolismo calcio-fósforo. Láctico. Pirúvico. Nitrógeno amoniacal. Mucopolisacáridos: (dentro de rangos normales). Anticuerpos anti gliadinas, antiendomiso, transglutaminasa: (negativos).

TSH 1.2 U/l, T4 L 1.98 ng/dl. IGF1 350 ng/ml, IGF BP3 4650 ng/ml.

- Cariotipo 46 XY.
- PEATC auditivos: normales.

- Eco cardiaca-abdominal: normal.
- Mapa óseo: Macrocefalia. Densidad ósea disminuida (porosis). Huesos largos de extremidades ensanchamiento metafisio-epifisario. Falanges anchas y cortas con desviación lateral.
- Edad ósea adecuada a la cronológica.

Conclusiones: 1. Se describe un raro cuadro sindrómico (CLS) que es causa de talla baja. 2. Se hereda como un rasgo genético dominante ligado al cromosoma X (Xp22.2). 3. Las mutaciones descritas provocan la pérdida de función del gen para la codificación del factor de crecimiento de la proteína-quinasa RSK2 conduciendo a la disminución de la maduración del osteoblasto y de la síntesis del colágeno tipo 1, que se traduce en este síndrome por una disminución de la masa ósea y deformación esquelética progresiva. 4. El conocimiento de estos hechos permiten un diagnóstico y consejo genético preciso; así como una mejor comprensión de la osteogénesis, abriendo una vía al desarrollo de la terapéutica.

9 RELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO EN EL SÍNDROME DE NOONAN

A. Carcavilla Urquí, B. Ezquieta, S. Martínez, M. Martín, M. López-Capapé, R. Barrio y M. Alonso

Sección de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Laboratorio de Diagnóstico Molecular. Servicio de Bioquímica. Hospital Gregorio Marañón. Servicio de Pediatría. Madrid.

El síndrome de Noonan es una entidad de herencia autonómica dominante caracterizada por talla baja, anomalías craneofaciales características, y un amplio espectro de cardiopatías congénitas. Se han identificado mutaciones heterocigotas en el gen PTPN11, localizado en el cromosoma 12, que llevan a una ganancia de función de la proteína SHP2, en el 50-60% de los casos, tanto familiares como esporádicos. Presentamos tres casos de síndrome de Noonan con estudio genético mediante PCR y secuenciación directa de los exones 3, 7, 8 y 13, responsables del 89% de los casos debidos a mutación del gen PTPN11 descritos hasta la fecha.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	8 años	13 años	15 años
Cardiopatía	Estenosis pulmonar leve	Displasia valvular múltiple (tricuspídea, pulmonar, aórtica)	Coartación aórtica, estenosis mitroaórtica, miocardiopatía hipertrófica
Anomalías faciales	Sugestivo	Típico	Típico
Talla baja	-2,5 DE	-1,7 DE	-4,8 DE
Retraso mental	Leve	No	Leve
Otros	Hipotiroidismo primario leve. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	Estrabismo	Estenosis pieloureteral Estrabismo
Familiar	No disponible	En estudio	No
Critorquidia bilateral	No	Sí	Sí
Mutación PTPN11	Exón 13 (P491T)	Exón 13 (M504V)	No

La mutación M504V se ha encontrado en pacientes de otras poblaciones, aunque no de forma recurrente. El aminoácido P491T sí se ha encontrado mutado en otro paciente, aunque en el caso descrito el cambio era P491S.

Conclusiones: 1. Las mutaciones en el mismo exón tienen variabilidad fenotípica. 2. En el paciente número tres, la existencia de miocardiopatía hipertrófica apoya la posibilidad de que no tenga mutación en el gen PTPN11, lo que contrasta con su alta expresión fenotípica. 3. Probablemente, otros mecanismos genéticos que afecten a similares vías de desarrollo puedan producir el típico fenotipo de síndrome de Noonan.

10

SÍNDROME DE SOTOS FAMILIAR Y ASOCIACIÓN A PILOMATRICOMAS GIGANTES MÚLTIPLES

M. Ferrer Lozano, M.J. Oliván, Y. Gilaberte y P. Lapunzina*
Hospital San Jorge. Huesca. Pediatría. Huesca.

El Síndrome de Sotos o gigantismo cerebral se caracteriza por un excesivo crecimiento somático de inicio prenatal con macrodolicofealia, edad ósea avanzada, retraso en el desarrollo, facies característica y manos y pies grandes. Su base genética reside en microdelecciones o mutaciones puntuales del gen NSD1 (5q35) y el patrón de herencia es autosómica dominante, aunque generalmente aparece de forma esporádica.

Como ocurre en otros síndromes de sobrecrecimiento, el riesgo tumoral está aumentado, siendo las neoplasias hematológicas y las de origen embrionario las más frecuentes. Los pilomatricomas son neoplasias benignas derivadas de las células de la matriz del folículo piloso y que en el 75% se asocian a mutaciones del gen de la beta-catenina. Sólo en un 2-3% de los casos aparecen de forma múltiple, no habiéndose comunicado previamente su asociación al síndrome de Sotos.

Caso clínico: Varón de 9 años 5 meses afecto de Síndrome de Sotos que consulta por presentar lesiones nodulares cervicales de crecimiento lento y progresivo en los últimos cuatro años. Se trata de un hijo único con antecedente de macrosomía neonatal: peso RN: 4,6 kgs (+ 3,8 SDS), talla RN: 56 cms (+ 3,5 SDS), perímetro cefálico: 39 cms (+ 3,8 SDS) y epilepsia que presenta dificultades en el aprendizaje. Su padre, diagnosticado en la infancia de síndrome de Sotos, presenta talla alta, macrocefalia y fenotipo similar al de su hijo. El paciente presenta macrosomía y macrodolicofealia con talla: 155 cms (+ 3 SDS), peso: 47,4 kgs (+ 2,53 SDS), PC: 62,3 cms (+ 6,55 SDS) y manos y pies grandes. La facies es tosca con frente abombada, prognatismo, hipertelorismo, epicanto y paladar ojival con malposición dentaria. En la región laterocervical se palpaban dos placas duras de 2,5x4 cms, adheridas a piel pero no a planos profundos, sin signos inflamatorios y discretamente dolorosas a la palpación. La edad ósea está avanzada (11 años 6 meses-12 años). El hemograma, la bioquímica, el balance renal, IGF-1, IGF-BP3, la radiografía de tórax, el fondo de ojo y los marcadores tumorales son normales. La RMN craneal muestra una megacisterna magna y dilatación del sistema ventricular supratentorial. Se procede a la exéresis de los nódulos cervicales con el diagnóstico anatomopatológico de pilomatricomas gigantes múltiples. En el estudio genético se halla delección del exón 22 del gen NSD1 en sangre periférica

del paciente y de su padre y en muestra del tejido tumoral, pero no se encuentra alteración del exón 3 del gen de la beta-catenina.

Comentario: La agrupación familiar del síndrome de Sotos no es frecuente, por lo que creemos interesante su comunicación, documentada con la delección del gen NSD1 en ambos casos.

No se ha comunicado previamente la asociación del síndrome de Sotos con la aparición de pilomatricomas, dos procesos con diferente base genética. También es inusual la forma de presentación de estos tumores, sobre todo por el gran tamaño de las lesiones, que puede estar relacionado con el sobrecrecimiento que caracteriza al síndrome de Sotos.

11

TUMOR CARCINOIDE Y ACROMEGALIA EN LA INFANCIA

A. López Montes, M. García Peris, F. Moreno Macián, C. Carles Genovés y V. Castel

Hospital infantil La Fe. Endocrinología Pediátrica. Valencia.

Introducción: El gigantismo es una entidad de escasa incidencia en la edad pediátrica, y mucho menos frecuente si es secundario a un tumor carcinoide. Presentamos el caso clínico de una niña diagnosticada de tumor carcinoide bronquial remitida a la consulta de endocrinología pediátrica para valoración por ausencia de desarrollo puberal y talla alta.

Caso clínico: Niña remitida a la edad de 12 años para valoración endocrinológica, tras ser diagnosticada de tumor carcinoide bronquial con recidiva local y metástasis óseas y hepáticas. Desde el mes anterior recibía tratamiento con Octreótido.

Antecedentes personales patológicos:

Desde los 4 años refiere cuadro de tos crónica, por lo que fue estudiada por el S. de Alergia. A los 9 años es valorada por primera vez por el S. de Oncología pediátrica por sospecha de adenoma pulmonar, al presentar una imagen radiológica persistente en lóbulo medio derecho desde los 6 años, junto con la aparición recientemente de hemoptisis. Tras ser valorada se solicita TAC torácico en el que observa una tumoración de 4x4x3 cm en LID segmentos medial y superior, adherida a mediastino, que ocupa la luz del bronquio inferior-derecho. Se realizó lobectomía media/inferior derecha con estudio anatomopatológico compatible con tumor carcinoide diferenciado. En estudio de extensión inicial se descartó la existencia de metástasis. Posteriormente se observa crecimiento progresivo del resto tumoral, y se detectan metástasis óseas y hepáticas, por lo que a la edad de 11 años se inicia tratamiento con Interferón-alfa, que se suspendió 5 meses después, por no objetivarse buena respuesta.

Exploración física: P: 51 kg. T: 163 cm (p > 99,9, 2,4 SDS). Buen aspecto general. Facies peculiar, no acromegaloide. Tórax en quilla. Aumento de partes acras: dedos largos, manos y pies grandes, raíz nasal ancha. Estadio de Tanner 1.

Exploraciones complementarias iniciales: Colesterol: 415 mg/dl. LDL-c: 305 mg/dl. Determinaciones hormonales: FSH: 0,8 mUI/ml, LH < 0,07 mUI/ml, Estradiol 12 pg/ml, resto de determinaciones (DHEA-S, ACTH, Cortisol TSH y T4L): normales. Prolactina: 80,9 ng/ml. GH: 171 ng/ml. IGF-1: 1280 ng/ml. IGFBP: 10450 ng/ml.

Evolución: Ante la elevación de GH y Prolactina se realiza prueba de sobrecarga oral de glucosa, con el siguiente resultado: GH basal: 12,9 ng/ml. GH a los 120 minutos: 10,9 ng/ml. La ausencia de frenación de GH confirma el diagnóstico de gigantismo. Se solicita RMN craneal en la que se detecta un aumento del tamaño hipofisario (1,7 x 1 x 2,5 cm). Esta imagen radiológica en una paciente con un tumor carcinoide bronquial, orientan a que el probable origen del adenoma se encuentre en la producción ectópica de GHRH por parte del tumor carcinoide. No obstante también se ha solicitado estudio genético para descartar MEN I.

Actualmente se ha intervenido el resto tumoral primario, y se ha aumentado la dosis de Octreótide a 30 mg/3 semanas. En la RMN craneal de control se observa una disminución del tamaño hipofisario, sin evidenciarse cambios de las lesiones metastásicas.

12 INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN MENORES DE 15 AÑOS EN CASTILLA Y LEÓN (2003-2004)

M.P. Bahillo Curieses, F. Hermoso López, J. Rodrigo Palacios, S. de la Torre Santos, F. Manzano Recio, C. Ochoa Sangrador, J.M. Marugán de Miguelsanz, J.A. García Fernández, J. García Velázquez y T. Lema Garret

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Hospital General Yagüe (Burgos). Hospital Río Carrión (Palencia). Hospital Clínico Salamanca. Hospital Virgen de la Concha (Zamora). Hospital de León (León). Hospital Santa Bárbara (Soria). Hospital General de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Valladolid.

Introducción: La incidencia de diabetes tipo 1 presenta gran heterogeneidad y variabilidad geográfica. El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de diabetes tipo 1 en menores de 15 años en Castilla y León y sus provincias.

Material y métodos: Se recogieron los nuevos diagnósticos de diabetes tipo 1 en menores de 15 años durante el periodo 2003-2004. Los casos se identificaron a través de una fuente principal y unas fuentes secundarias, utilizándose el método captura-recaptura para el cálculo de la exhaustividad. La incidencia se expresa como valor crudo con su intervalo de confianza y como incidencia estandarizada. Se empleó el método de la estandarización indirecta para evaluar las diferencias interprovinciales.

Resultados: La incidencia de diabetes tipo 1 en Castilla y León es 22,01/100.000/año (IC 95% 18,18-25,83), con cifras muy heterogéneas en las diferentes provincias. Las incidencias más altas se observaron en Segovia (38,77/100.000/año), Valladolid (32,07/100.000/año) y Ávila (23,21/100.000/año) y las menores en Zamora (8,14/100.000/año). El grupo de edad con mayor incidencia fue el de 5-9 años en Castilla y León (32,45/100.000/año IC 95% 24,31-40,59) y en todas las provincias a excepción de Burgos. La incidencia más baja se observó en el grupo de 0-4 años, excepto en Segovia y en Palencia. La edad media al diagnóstico fue de 7,81 años. No se observó un predominio de nuevos diagnósticos en los meses fríos.

Conclusiones: Castilla y León parece tener una de las mayores incidencias de diabetes tipo 1 en España, con cifras en varias de sus provincias similares a las de algunos países nórdicos.

13 PREVALENCIA DE DIABETES TIPO 1 EN MENORES DE 15 AÑOS EN CASTILLA Y LEÓN

M.P. Bahillo Curieses, F. Hermoso López, F. Manzano Recio, J. Rodrigo Palacios, J.M. Marugán de Miguelsanz, T. Lema Garret, S. de la Torre Santos, J.A. García-Fernández, J. García-Velázquez y C. Ochoa Sangrador

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Hospital Clínico Universitario Salamanca. Hospital General Yagüe (Burgos). Hospital de León (León). Hospital Nuestra Señora de Sonsoles (Ávila). Hospital Río Carrión (Palencia). Hospital Santa Bárbara (Soria). Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Valladolid.

Introducción: La mayoría de los estudios epidemiológicos de diabetes tipo 1 se centran en el cálculo de la incidencia, siendo escasos los estudios que aportan cifras de prevalencia. El objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de diabetes tipo 1 en menores de 15 años en Castilla y León a fecha 31 de Diciembre de 2004.

Material y métodos: Se recogieron todos los casos de diabetes tipo 1 en menores de 15 años existentes en Castilla y León a fecha 31 de diciembre de 2004, a través de diferentes fuentes (Hospitales Públicos, Medicina Privada, Atención Primaria y Asociaciones de Diabéticos). Se calculó la prevalencia por cada 1.000 niños, utilizando los datos poblacionales del último Censo (Censo 2001).

Resultados: El 31 de Diciembre de 2004, existían en Castilla y León 348 niños afectados de diabetes tipo 1. La prevalencia es de 1,18/1.000, observándose las mayores cifras en la provincia de Segovia (1,54/1.000) y la menor prevalencia en Burgos (0,91/1.000). La prevalencia fue superior en niños (1,23/1.000) que en niñas (1,14/1.000). El grupo de edad con mayor prevalencia fue el de 10-14 años (1,81/1.000) y el de menor prevalencia fue el de 0-4 años (0,32/1.000). En las diferentes provincias de Castilla y León se observa la mayor prevalencia en el grupo de 10-14 años y la menor prevalencia en el de 0-4 años, con la excepción de Ávila en la que el grupo más prevalente es el de 5-9 años.

Conclusiones: La prevalencia de diabetes tipo 1 en Castilla y León es similar a la reflejada en otros estudios españoles de los últimos años, pero muy superior a la de estudios de años anteriores, lo cual nos indica el incremento de diabetes tipo 1 infantil reflejado por estudios internacionales.

14 CARACTERÍSTICAS Y PATOLOGÍA EN EL ENTORNO DE LA POBLACIÓN INFANTIL AFECTA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN CASTILLA Y LEÓN

M.P. Bahillo Curieses, F. Hermoso López, S. de la Torre Santos, J. Rodrigo Palacios, J. García Velázquez, F. Manzano Recio, J.A. García Fernández, C. Ochoa Sangrador, T. Lema Garret y J.M. Marugán de Miguelsanz

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Hospital Río Carrión (Palencia). Hospital General Yagüe (Burgos). Hospital General de Segovia. Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Hospital Santa Bárbara (Soria). Hospital Virgen de la Concha (Zamora). Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Valladolid.

Introducción: La diabetes mellitus tipo 1 es un trastorno heterogéneo causado por una destrucción autoinmune selectiva de las células beta pancreáticas. En su etiopatogenia se implican factores tanto genéticos como ambientales, adquiriendo estos últimos cada vez una mayor importancia.

Objetivo: Valorar las características de la población diabética pediátrica de Castilla y León, con el fin de indagar en posibles factores etiopatogénicos.

Material y métodos: Se recogieron todos los casos de diabetes tipo 1 en menores de 15 años en Castilla y León a fecha 31 de Diciembre de 2004 a través de diferentes fuentes, analizándose diversas variables de la población diabética en esta fecha.

Resultados: El 31 de Diciembre de 2004, existían 348 casos de diabetes tipo 1 menores de 15 años en Castilla y León (53,2% niños y 46,8% niñas). Un 45,1% viven en medio rural y un 54,9% en medio urbano. La edad media al diagnóstico es de 6,12 años. No se observó estacionalidad en el mes de diagnóstico. El 42,2% tienen antecedentes familiares de diabetes (26% diabetes tipo 1, 23,9% diabetes tipo 2). La enfermedad celiaca está presente en un 4,9%, la patología tiroidea en el 8,6% y la patología alérgica en el 3,25%. Entre los antecedentes familiares es frecuente encontrar patología tiroidea. El 9,5% fueron hospitalizados en el periodo neonatal precoz. La mayor parte recibió lactancia materna (76,4%), con duración media de 4,5 meses. Previo al diagnóstico, la duración media de la sintomatología fue de 26,43 días, estando presentes en la práctica totalidad de los casos la poliuria, la polidipsia y la pérdida ponderal en el momento del mismo.

15 INCIDENCIA DE DIABETES TIPO 1 PEDIÁTRICA EN NUESTRA PROVINCIA

E. García García, M.D. Gámez Gómez, P. Aguilera Sánchez, R. Sánchez-Pérez, P. Cortés-Mora y M. Rodríguez-Martínez
Complejo Hospitalario. Endocrinología Pediátrica. Almería.

Introducción: La incidencia de diabetes tipo 1 es muy diferente en las distintas etnias, países y regiones. En todas las poblaciones se está constatando un aumento en los niños menores de 14 años.

Objetivo: Determinar la incidencia de diabetes tipo 1 en menores de 14 años en nuestra provincia.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo de los niños menores de 14 años diagnosticados de diabetes tipo 1 durante el periodo del 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2005. Se excluyeron los no residentes en nuestra provincia. Los casos se recogieron de dos fuentes independientes: los centros hospitalarios públicos y privados de la provincia y las unidades de visado de recetas. Los datos poblacionales se obtuvieron del Padrón del 1 de enero de 2003 del Instituto Nacional de Estadística.

Resultados: En este periodo quinquenal se diagnosticaron en nuestra provincia 119 casos de diabetes tipo 1 en menores de 14 años, suponiendo una incidencia de 26,1/100.000 individuos / año. En los niños nacidos fuera de España fue de 30,1 frente a 25,8 en los nacidos aquí. La incidencia en menores de 5 años fue de 19,0, entre 5 y 10 años de 29,0 y entre 10 y 14 de 30,1 casos/100.000/año.

Conclusión: La incidencia de diabetes tipo 1 en niños menores de 14 años en nuestra provincia es de las más altas publicadas en España, sobre todo cuando comparamos los datos en el subgrupo de niños menores de 5 años.

16 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO AL DEBUT DE DIABETES TIPO 1 EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

M. Oyarzabal Irigoyen, M. Chueca, S. Berrade, A. Sola, E. Guembero, M. Garatea y M. Echarte
Hospital Virgen del Camino. Pediatría. Pamplona. Navarra.

Objetivos: Conocer datos epidemiológicos de debut de Diabetes en un Hospital terciario, entre el 1 de Enero de 1996 y el 31 de Diciembre del 2005. Evaluar la orientación diagnóstica previa al debut en los distintos niveles sanitarios asistenciales en niños y la evidencia de síntomas de diabetes

Material y métodos: Estudio retrospectivo mediante revisión de historias clínicas de niños y jóvenes diagnosticados de Diabetes en nuestro hospital entre 1996-2005. Se recogieron datos epidemiológicos, número de consultas previas al diagnóstico, síntomas al debut, lugar del diagnóstico, gravedad clínica al debut (Cetoacidosis si/no). Se analizaron por grupos de edad (< 5 años; 5-9 y > 10 años) y quinquenios. Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el análisis.

Resultados: Entre 1996-2005 debutaron 133 niños y adolescentes, 81 hombres y 52 mujeres, con una edad media de 9,2 años (rango: 14 meses-15 años), con una media de 13 casos/año (mínimo 3 casos en 1996 y máximo 22 casos año 2002). El 31,5% debutaron en cetoacidosis (CAD). Respecto al lugar del diagnóstico el 64% se realizó en el Centro de Salud, el 28% en urgencias hospitalarias, el 4,1% por un familiar y el 3,3% en farmacia. El 26,3% habían realizado consultas médicas previas al diagnóstico sin sospecha de la enfermedad: 1 consulta el 14,4%, 2: 6,8%, y > de 2: 5,1%. Cabe destacar que analizando la clínica, un 97,5% tenían claros síntomas de enfermedad siendo los más habituales poliuria y polidipsia.

Analizando por quinquenios, la incidencia media en menores de 15 años fue del 13,9/100.000 entre los años 1996-2000, debutando con CAD el 34,6%; mientras que en el periodo 2001-2005 fue 20,6/100.000 con un 29,6% en CAD. No hay diferencias significativas entre debut en situación de CAD, según los grupos de edad estudiados.

El lugar donde se realiza el diagnóstico no ha variado a lo largo de los años ($p > 0,05$).

Conclusiones: 1. La incidencia de debut de diabetes en la edad pediátrica va aumentando de forma evidente. 2. A pesar de que el porcentaje de CAD continúa siendo elevado, se aprecia una disminución en el número de casos. 3. La orientación y el diagnóstico en Centro de Salud no ha mejorado a lo largo de los años a pesar de campañas de divulgación.

17 IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELIACA EN LA DIABETES TIPO 1 EN EDAD PEDIÁTRICA

Y. Nóvoa Medina, P. De la Calle Tejerina, M. Lopez Capapé, C. Camarero, M. Alonso y R. Barrio
Hospital Ramón y Cajal. Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Madrid.

La incidencia de enfermedad celiaca (EC) en la diabetes tipo 1 es de alrededor del 4,1% (2 al 10,4), muy superior a la de la población general que oscila entre el 0,2 y el 0,5%. Todavía está cuestionado la necesidad del despistaje sistemático. Con mucha frecuencia cursa de forma silente aunque con posibles repercusiones a medio y largo plazo.

Objetivo: Analizar la incidencia y características de la enfermedad celiaca así como el impacto de su tratamiento en el estado nutricional, crecimiento y control metabólico de la diabetes.

Pacientes y métodos: De 261 pacientes controlados con diabetes tipo 1 en nuestra Unidad de Diabetes, 25 fueron diagnosticados de enfermedad celiaca (9,5%). Valoramos al momento del diagnóstico: asociación con otras enfermedades autoinmunes, características clínicas, repercusión de su diagnóstico y retirada de gluten en la crecimiento valorado por la talla y del control metabólico mediante la HbA1c media.

Resultados: De los pacientes con DM diagnosticados de EC, el 33% eran varones. La media de edad al diagnóstico de DM1 fue de 7 ± 5 años y de la EC $9,25 \pm 5,5$ años. Tres pacientes fueron diagnosticados de EC antes de la DM1 (media de edad al diagnóstico de DM 9,5 años y media de edad de EC de 3,25 años). En 5 el diagnóstico fue simultáneo (media de edad 11,5 años). En 14 el diagnóstico de EC fue posterior (media de edad al diagnóstico de DM1 de $4,5 \pm 3,2$ años y media de edad al diagnóstico de EC de 11 años [todos ellos sin clínica] con una media de tiempo de evolución de la DM de 5 años). Cuatro pacientes con EC asociaban otras enf autoinmunes (2 TLC, 1 hepatitis autoinmune, 1 ANA +). En el grupo con diagnóstico de EC posterior al de DM1 no hubo diferencias significativas en cuanto a la talla, IMC, HbA1c y dosis de insulina medidas 1 año antes y 1 año después de la retirada del gluten de la dieta.

Conclusiones: 1. El diagnóstico de EC es con mayor frecuencia posterior al de DM. 2. Este diagnóstico es más frecuente en niñas y en los 4 primeros años de evolución de la diabetes. 3. Su diagnóstico y retirada del gluten no parecen tener repercusión en su crecimiento ni en el grado de control metabólico de la DM. Se precisan series más amplias con evaluación a largo plazo para confirmar la necesidad del despistaje sistemático de EC.

18

EVALUACIÓN DEL CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y DE LA FUNCIÓN RENAL EN UNA COHORTE DE ADOLESCENTES EN UN HOSPITAL INFANTIL

M. García Ascaso, I. González Casado, J. Guerrero Fernández, A. Peña, E. Villasevil Llanos, R. Gracia Bouthelier

Hospital Infantil La Paz. Endocrinología Pediátrica (Unidad de Diabetología Infantil). Servicio de Nefrología Pediátrica. Servicio de Bioestadística. Madrid.

Introducción: La nefropatía diabética (ND) es la responsable de más del 40% de las insuficiencias renales terminales en Estados Unidos. Aproximadamente un 25% de los pacientes con Diabetes Mellitus (DM) desarrollarán ND, por lo que incansablemente se buscan marcadores clínicos y analíticos que informen sobre la posibilidad de desarrollarla, con el fin de idear tratamientos o estrategias que la prevengan o eviten su progresión una vez establecida.

Objetivo: Evaluar en una cohorte retrospectiva de adolescentes los parámetros de control de la DM e intentar relacionarlos con los parámetros de la función renal estudiados.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 28 pacientes, 14 mujeres y 14 hombres con una edad media al momento del estudio de $17 \pm 1,9$ años. La mediana de la edad al debut fue de 6,9 años (4,02-9,37). El 85,7% de los pacientes presentaban un tiempo de evolución de la DM mayor de 5 años y el restante algo menor. Se recogieron las 4 últimas cifras de HbA1C de cada paciente para analizar el control metabólico en el último año. En todos se estudió el Filtrado Glomerular (FG), el Aclaramiento de Creatinina (ClCr) y los niveles de Microalbuminuria Minutada (MM) como índice de excreción de albúmina. Así mismo se recogieron los niveles de Cistatina C en 10 pacientes y el estudio de Monitorización Ambulatoria de la TA durante 24 horas (MAT) en 12. Se recogieron los antecedentes personales de cada uno así como los familiares de DM.

Resultados: De los adolescentes estudiados 6 presentaban hipotiroidismo primario y 1 insuficiencia suprarrenal autoinmune. La media de insulina UI/kg/día fue de 0,86. Un 86% de los pacientes tenía terapia de tipo intensivo, es decir, 3 o más inyecciones de insulina al día. Debido a que la mayoría son casos históricos, sólo el 25% tenían las pautas actuales de "basal-bolus" con análogos de acción lenta e insulinas ultrarrápidas. Se estratificó a los pacientes en diversas categorías según el sexo, la edad de inicio de la DM, el Índice de Masa Corporal (IMC) y se compararon con las cifras de HbA1c media, cifras de microalbuminuria, alteración de la MAT y tasas de FG y ClCr no encontrándose relación con ninguna de ellas. La mediana de la HbA1c de todos los pacientes fue de 8,3 (7,78-9,16) por lo que el grado de control medio fue regular. Se encontró una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la microalbuminuria y las tasas de FG lo que demostró que las determinaciones técnicas eran adecuadas y que la mayor tasa de microalbuminuria se encontraba en estados de hiperfiltración, esto es $>$ de 120 ml/min/1,73. También se encontró relación significativa entre la tasa de microalbuminuria de los pacientes y su tasa de Aclaramiento de Creatinina como índice de función renal. De los 12 pacientes a los que se le realizó MAT (Holter) sólo 2 mostraron un patrón anormal, esto es, un "no descenso" de la TA nocturna fisiológica. Debido al escaso número de pacientes evaluados no fue posible encontrar una relación con las cifras de microalbuminuria ni de HbA1c. Se observó, así mismo, que los grupos de regular (HbA1c 7,5-9) y mal control metabólico (HbA1c $>$ de 9) presentaban mayores tasas de hiperfiltración que los pacientes bien controlados (HbA1c $<$ 7,5). El 65% de los pacientes presentaban microalbuminuria minutada $>$ 20 microg/min al menos en una determinación. En 5 pacientes se inició tratamiento con Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECAs) desapareciendo la microalbuminuria en 2 de ellos.

Discusión: Estudios recientes en pacientes adultos revelan que la pérdida de la caída nocturna de la TA podría ser incluso previa a la aparición de la microalbuminuria como indicador de ND. En nuestro estudio no se ha podido demostrar debido al escaso número de pacientes a los que se les ha realizado MAT. Es importante reseñar el necesario control de la función renal de los adolescentes con DM sobre todo de larga evolución, aunque no exista elevación de microalbuminuria, por la elevada tasa de ND incipiente en estas edades.

19 VÍA CLÍNICA DEL DEBUT DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

I. González Casado, M.A. Cardiel Sanz, R. Gracia Bouthelier, *M. Sentaolaya Cesteros, *M. Drake Canela, *G. Cancela Rivas, *E. Villasevil Llanos y *J. García Caballero

Hospital Universitario. S. Endocrinología Infantil y *S. Medicina Preventiva. Madrid.

Introducción: La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuente en la infancia y adolescencia. Es un importante problema de Salud Pública por: su elevada frecuencia, la gravedad de sus complicaciones, agudas y crónicas, y los problemas asistenciales que plantea su complejo tratamiento, que conlleva gran implicación de padres y pacientes. Las Vías Clínicas (VC) son mapas asistenciales que se aplican a enfermos con una determinada patología y un curso clínico predecible. Coordinan las dimensiones de la calidad asistencial: calidad científico-técnica, calidad en la información, participación y ajuste a las expectativas, y evaluación continua y gestión de costes. Ayudan a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones, de acuerdo a la evidencia científica existente.

Objetivos: Plasmar la mejor práctica clínica, disminuyendo la variabilidad, en los niños con DM 1; mejorar la satisfacción del niño y familiares; promover el trabajo interdisciplinar; adecuar los registros de información para realizar una evaluación sin sesgos; fomentar la mejora continua de la calidad asistencial a los niños con DM.

Presentación, diseño y contenido del proyecto: La VC de DM Infantil fue elaborada de forma conjunta por los servicios de Endocrinología Pediátrica y Medicina Preventiva. La relación de documentos elaborados es la siguiente:

- Matriz científico-técnica (secuencia de actividades, en la que se plasma la mejor práctica clínica).
- Órdenes de tratamiento y cuidados (facilita la coordinación entre los profesionales).
- Hoja de Información al Paciente y Familiares (para mejorar la satisfacción del niño y de sus familiares).
- Programa educativo (5 Unidades Didácticas, impartidas una cada día del ingreso, por la enfermera educadora).
- Cuestionario evaluación de conocimientos adquiridos por familiares.
- Hoja de registro de conocimientos adquiridos en el programa educativo.
- Tríptico de Recomendaciones al Alta (se explica de forma clara y concisa aspectos a tener en cuenta en la vida cotidiana). Fichas de información sobre hiperglucemia, hipoglucemia y semáforo de la diabetes.
- Encuesta de satisfacción pacientes/familiares.
- Hoja de evaluación de la vía clínica (criterios, indicadores y estándares para la evaluación la calidad y su percepción).

Conclusiones: La VC de DM tipo 1 refleja la práctica clínica basada en la evidencia científica centrada en el enfermo y familiares.

El compromiso de los profesionales al desarrollar la VC hace disminuir la variabilidad de la práctica clínica en estos niños, coordinar a los profesionales sanitarios, aumentar la información de la familia, mejorar los registros de información y fomentar la mejora continua de la calidad asistencial ofrecida.

20 PECULIARIDADES DE LA DIABETES TIPO 1 EN NIÑOS CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE DIABETES TIPO 1

M.D. Gámez Gómez, P. Aguilera-Sánchez, R. Sánchez-Pérez, P. Cortés-Mora, E. López-Ruzafa y E. García-García

Complejo Hospitalario. Endocrinología Pediátrica. Almería.

Objetivo: Describir las características de la diabetes tipo 1 en niños con antecedentes familiares de primer grado de diabetes tipo 1.

Pacientes y métodos: Revisión de las historias clínicas de los niños con diabetes tipo 1 diagnosticados antes de los 14 años en seguimiento en nuestro Servicio, recogiendo las siguientes variables: sexo, estación de nacimiento, antecedentes de diabetes y de enfermedades autoinmunes, estación de debut, edad de debut, tiempo previo al diagnóstico de síntomas de hiperglucemia, glucemia y bicarbonato al diagnóstico, presencia y duración de la fase de luna de miel, requerimiento insulínico y niveles de hemoglobina glicada en los 5 primeros años de evolución. Pruebas estadísticas chi-cuadrado, Fisher y análisis de la varianza.

Resultados: Se incluyen 204 niños con diabetes tipo 1, de los cuales 17 tenían antecedentes de primer grado de diabetes (10 en padres y 7 en hermanos).

No Antec	DM1 Fam	DM1 padres	p hermano	
Edad debut (años)	7,1 ± 3,7	5,7 ± 4,6	7,4 ± 4,0	0,44
Glucemia debut mg/dl	432 ± 182	414 ± 209	353 ± 120	0,54
CO ₃ H debut mEq/l	16,4 ± 6,9	18,6 ± 8,1	22,7 ± 2,0	0,02
Semanas hiperglucemia	3,6 ± 4,3	1,9 ± 2,6	1,6 ± 2,9	0,02
Meses luna de miel	6,6 ± 7,1	6,7 ± 9,5	8,7 ± 7,5	0,64
Insulina debut U/kg/día	0,69 ± 0,33	0,59 ± 0,36	0,49 ± 0,23	0,11
Insulina 5º año evolución	0,97 ± 0,22	0,95 ± 0,06	0,92 ± 0,21	0,93
HbA _{1c} 5º año evolución	7,9 ± 1,2	7,8 ± 0,3	7,1 ± 0,4	0,32

Conclusión: Los niños diabéticos tipo 1 con antecedente familiar de primer grado de diabetes tipo 1 se diagnostican más precozmente y en mejor situación clínica, sin que esto repercuta de forma significativa en un mejor control metabólico ni en un menor requerimiento insulínico en la evolución de la diabetes.

21 PATRÓN ESTACIONAL DEL NACIMIENTO Y DEL DEBUT DE NIÑOS DIABÉTICOS TIPO 1

M.D. Gámez Gómez, P. Aguilera-Sánchez, P. Cortés-Mora, R. Sánchez-Pérez, M. Rodríguez-Martínez y E. García-García

Complejo Hospitalario. Endocrinología Pediátrica. Almería.

Objetivos: Comprobar si los niños diabéticos tipo 1 de nuestra provincia presentan un patrón en la estacionalidad de su fecha de nacimiento y de debut.

Analizar si la estación de nacimiento o de debut se asocia con alguna variable en la historia clínica de la diabetes tipo 1.

Pacientes y métodos: Revisión de las historias clínicas de los niños diagnosticados de diabetes tipo 1 con menos de 14 años de edad y seguidos en nuestro Servicio, recogiendo las

siguientes variables: sexo, estación de nacimiento, antecedentes de diabetes y de enfermedades autoinmunes, estación de debut, edad al debut, tiempo previo al diagnóstico de síntomas de hiperglucemia, glucemia y bicarbonato al diagnóstico, presencia y duración de la fase de luna de miel, requerimiento insulínico y niveles de hemoglobina glicada en los 5 primeros años de evolución. Pruebas estadísticas chi-cuadrado, Fisher y t de Student.

Resultados: Se incluyen en el estudio 204 niños y adolescentes (108 varones). 110 niños (54%) nacieron en los meses cálidos (primavera y verano) frente a 94 (46%) en los meses fríos (otoño e invierno). Por el contrario, 110 niños (54%) se diagnosticaron en los meses fríos frente a 94 (46%) en los meses cálidos.

En el sexo masculino no se observó ninguna diferencia estacional, mientras en el femenino hubo una mayor proporción de nacimientos en meses cálidos, que no fue estadísticamente significativa ($p = 0,2$) y una mayor proporción de debuts en meses fríos que sí fue significativa ($p = 0,016$).

No hubo diferencias en los patrones estacionales en los tres grupos de edad al debut (antes de 5 años, entre 5 y 10 y entre 10 y 14 años).

Ni la estación de nacimiento ni la de debut se asociaron con ninguna de las variables recogidas.

Conclusiones: Los niños con diabetes tipo 1 diagnosticados antes de los 14 años en nuestra provincia muestran el patrón de estacionalidad típico con predominio de nacimientos en primavera y verano y predominio de debuts en meses fríos, si bien estos hallazgos se restringen al sexo femenino. Ni la estacionalidad en el nacimiento ni en el debut condicionan otras variables de la historia clínica del niño diabético tipo 1.

22 LAS NECESIDADES DE LOS NIÑOS CON DIABETES EN EL COLEGIO

B. Amillategui Sánchez

Fundación para la Diabetes. Madrid.

Antecedentes: Los niños con diabetes deben tener las mismas oportunidades que otros niños referentes al acceso a: colegios, formación académica y actividades no académicas y extracurriculares. Los colegios les deben proveer de un ambiente sanitariamente seguro.

Objetivo: Identificar y cuantificar los problemas que los niños con diabetes (3 a 16 años) tienen en su vida escolar.

Método: Se llevaron a cabo 499 entrevistas a padres de niños con diabetes escolarizados en 324 centros, con la colaboración de educadores en diabetes de 13 hospitales públicos de la Comunidad de Madrid.

El estudio se llevó a cabo entre noviembre 2004 y abril 2005 por la Fundación para la Diabetes.

Resultados:

- Principales resultados (% niños):
- 80% no cuentan con el apoyo apropiado (enfermera) para manejar su enfermedad, 44% de los padres tuvieron que cambiar de trabajo para poder atender a sus hijos en el horario escolar
- 12% no saben hacerse el autocontrol

- 30% no saben inyectarse solos las dosis necesarias de insulina, teniendo que cambiar su pauta de insulina un 16%
- 9% han sufrido alguna hipoglucemia grave en el colegio
- 5% no han sido admitidos en el colegio, 8% han tenido que cambiar de colegio y 9% sufrieron de algún tipo de discriminación
- 72% de los padres piden que haya un enfermero en el colegio, y 66% opinan que los profesores deberían tener mayor información sobre la diabetes en general y las situaciones de emergencia en particular.

Conclusiones: Los niños con diabetes siguen sufriendo discriminación, debida a su enfermedad, en un porcentaje bajo pero significativo.

Los profesores deberían mejorar sus capacidades para atender las necesidades de los niños con diabetes. Para propiciar un entorno seguro se necesita apoyo de personal cualificado en todos los colegios.

23 CONSULTA DE EDUCACIÓN GRUPAL DE DIABÉTICOS. NUESTRA EXPERIENCIA TRAS CINCO AÑOS DE FUNCIONAMIENTO

S. Rico de Cos, I. Martínez Marín, A. García Blanca y A.P.

Amadeu da Costa

Hospital Universitario de Puerto Real. Pediatría. Puerto Real. Cádiz.

Introducción: Desde el 19 de abril del 2001, se abre al público una consulta para diabéticos, en jornada de tarde, con aquellos niños a los que se les había diagnosticado Diabetes Mellitas tipo 1. Su dedicación es de 6 niños por semana divididos en dos grupos de 3, a los que acuden junto a sus padres. El tiempo de dedicación es de 2 horas por grupo.

Justificación: Los objetivos fundamentales de este grupo de niños son: los de asumir y aceptar su diabetes, conocimientos fundamentales de su trastorno metabólico, mejorar su calidad de vida, proporcionar los recursos necesarios para hacer del diabético un individuo capaz, activo y autónomo y finalmente evitar las complicaciones tanto inmediatas como tardías.

Material y métodos: Desde la apertura de nuestro Hospital en 1990 hasta la actualidad se han diagnosticado un total de 123 niños, aunque algunos no incluidos fueron trasladados al Hospital de Cádiz por carecer el nuestro, de Unidad de Cuidados Intensivos. El número de niños diagnosticados oscila entre 8 y 10 anualmente. Actualmente acuden a esta consulta un total de 61 niños, 32 mujeres y 29 varones en edades comprendidas entre los 3 y 18 años. Los no asistentes, que hacen un total de 62 niños, son consecuencias de ser mayores de 18 años o asistir a otros centros para su control.

Resultados: La asistencia en cada consulta es del 90%, siendo la no asistencia mayor en los varones que en las mujeres, sobre todo en edades entre 14 y 18 años, posiblemente por coincidencias con exámenes o evaluaciones o por malos medios de comunicación, aunque estos los menos.

En ella se ha comentado con los padres, la problemática que tienen estos niños, haciendo referencias a: poca atención de la Sanidad Pública, trabas de la Sanidad para la obtención de medios para el autocontrol de la diabetes, mal funcionamiento de los Servicios de Urgencias tanto en los Centros Periféricos como en los Hospitales, donde la atención se puede demorar hasta tres o cuatro horas, cambios de médico en los Periféricos

que no hacen más que empeorar la asistencia del enfermo crónico, la poca información sobre los productos dietéticos etiquetados como especiales para diabéticos sin referir su composición, en cuanto a la escolarización, algunos profesores recogen una amplia ignorancia sobre la problemática del niño diabético.

Conclusiones: 1. La educación grupal es un sistema de gran ayuda para el diabético y sus padres, estando indicada en fases posteriores al diagnóstico de diabetes. 2. Actualmente acuden un total de 61 niños con sus padres, estando satisfechos de la sistemática. 3. Creemos que es la única consulta de este tipo de educación diabetológica existente en la Comunidad Andaluza.

24 SEGUIMIENTO DE NIÑOS DIABÉTICOS EN BALEARES CON EDAD INFERIOR A 6 AÑOS

M. Caimari Jaume, C. Maroto García, S. Yeste; J. Ferragut Martí, J.A. Peña, G. Perez Esteban*

Unidad de Endocrinología Pediátrica. *Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Pediatría. Baleares.

El control de la diabetes en edad preescolar es difícil por varias razones: infecciones frecuentes, ingesta y actividad física variables, dificultad en la dosificación de pequeñas cantidades de insulina, incapacidad para expresar los síntomas, problemas para la administración subcutánea (escaso pániculo adiposo, escasa colaboración del niño).

Material y métodos: Se han revisado las historias de 49 pacientes diabéticos de edad inferior a 6 años en el momento del debut, ingresados en el hospital Son Dureta entre 1980 y 2005. Según la edad al debut se han dividido en tres grupos: I) 0-2 años; II) 2-4 años; III) 4-6 años. Se analizan las siguientes variables: sexo, peso al nacer, tipo de lactancia, presencia o no de cetoacidosis en el momento del debut, mes del ingreso inicial, positividad de los ICA y otros marcadores de autoinmunidad, y control metabólico (HbA_{1c}) a lo largo de la evolución de la enfermedad y su relación con la dosis de insulina, los distintos tipos de insulina utilizados, así como las complicaciones observadas. El análisis estadístico se hace con el método de ANOVA, con test de homogeneidad de varianzas.

Resultados: El grupo más numeroso corresponde a los niños de más de 4 años (n = 23 pacientes). No se han hallado diferencias significativas en cuanto al sexo (V 23/ H 26), tipo de lactancia y peso al nacer. La incidencia se mantiene estable entre 1990 y 2005. Los meses de mayor incidencia fueron diciembre y septiembre, y menor entre mayo y julio. La incidencia de cetoacidosis al debut fue alta (21/49). Los marcadores de autoinmunidad fueron positivos en 12/17 pacientes. El valor medio de Hb A_{1c} al debut fue de 9,84% (DE = 2,17). Los valores más bajos se alcanzaron a los 6 años de seguimiento en el grupo I (7,73%, DE 0,75), y en el grupo II (7,20%, DE 0,75) y a los 8 años en el grupo III (7,73%, DE 1,49). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para la HbA_{1c} en todo el período estudiado y para cada grupo. Las dosis de insulina al alta fue de 0,83 (0,44) µ/kg/día, disminuyendo a lo largo del primer año; a los 3m era de 0,46 y a los 12 meses la mediana era de 0,67 µ/kg/d. A partir del primer año no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Después de doce años de seguimiento se han obser-

vado trastornos de conducta alimentaria(2), hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune (4), un episodio de enfermedad desmielinizante y un síndrome de Mauriac. Los controles de microalbuminuria y oftalmológicos han sido negativos en todos los casos.

Conclusiones: 1. Dificultad del manejo de la diabetes en este grupo de edad. 2. Incidencia sin cambios durante el período estudiado. 3. Escasa positividad de los anticuerpos al debut. 4. Alta frecuencia al debut de cetoacidosis. 5. Niveles de HbA_{1c} por encima de los valores recomendados. 6. Puede ser aconsejable, al menos en algunos casos recurrir al manejo con bomba de insulina.

25 PUESTA EN MARCHA DEL PROYECTO "APRENDER A VIVIR CON DIABETES"

F. Manzano Recio, M. Cordón Rodríguez y J. Prieto Veiga
Hospital Universitario de Salamanca. Endocrinología Pediátrica. Salamanca.

Introducción: En nuestro Hospital, la Educación Diabetológica (ED) a los niños, se venía realizando de forma no reglada, con el apoyo del Jefe de Servicio de Pediatría, pero sin el reconocimiento de la Dirección del Centro. Con el fin de influir en la Dirección, se realiza un proyecto pormenorizado que titulamos "Aprender a vivir con diabetes". Este proyecto ha sido aprobado e incluido en la Cartera de Servicios del Hospital a partir de Noviembre de 2003.

Objetivos: El objetivo general es "Mejorar los conocimientos en diabetes del niño y familiares", de forma que al finalizar el programa educativo sepan vivir con diabetes. Los objetivos específicos son: asistenciales, formativos, investigadores y gestores.

Material y métodos: El proyecto comienza con el análisis de necesidades y su justificación. Se establecen los grupos de incidencia crítica: niños, padres y profesores. Se elaboran 3 programas de formación: 1) Básico o de supervivencia; 2) Avanzado; 3) Informativo: para profesores y alumnos según edad. Definimos la metodología educativa, el calendario-duración de los programas, el tiempo necesario para desarrollarlos, la forma de la Unidad y la manera de evaluación.

Resultados: *Nº de niños atendidos:* En el año 2004: 84/En el 2005: 98. *Nº de Debut:* En el año 2004: 9 (5 de Salamanca y 4 de otras provincias). En el año 2005: 13 (12 de Salamanca y 1 de otras provincias). *Edad media al debut:* 6,4 años.

Actividad Educativa: *Durante el ingreso:* Programa básico a 22 debut. Programa avanzado a 9 reingresos. *Consulta programada:* 228 citas: Programa avanzado y revisión metabólica: cuaderno de autocontrol, HbA_{1c} capilar y resolvemos dudas. *Consulta no programada:* 594 citas: 482 en Hospital, 10 en la Asociación de Diabéticos, 16 en Colegios y/o con profesores, 8 con Servicios Sociales y 78 con familias de niños fuera del hospital. *Consultas telefónicas:* 1077 llamadas: 443 en el Centro Hospitalario y 634 a móvil de educadora. Se reciben de padres, profesores, enfermeras de Centros de Salud, Servicios Sociales, etc. Hacen referencia a complicaciones agudas y enfermedades intercurrentes, actuación ante situaciones especiales (ejercicio, excursión desde el colegio, comida fuera de casa, cumpleaños), dudas sobre medicación (antibióticos, antihistamínicos etc), vacunaciones (varicela, gripe, hepatitis etc), errores en el tratamiento insulínico, etc.

Actividad programada: Charlas grupales en Navidad y Campamento de verano 2005: Actividad educativa en diabetes, diaria.

Análisis de la HbA1c: La global es de 7,49%. En niños < 5 años es de 7,44%. En el grupo de 5-9 años es de 7,33% y en adolescentes de 7,8%.

Conclusiones: 1. El Hospital de Salamanca ha incluido en su cartera de Servicios la Unidad de ED en Pediatría. 2. Durante los años 2004-2005, se ha desarrollado el programa básico o de supervivencia en 22 niños, y el programa avanzado en todas las citas con niños y familiares, y en los reingresos. 3. Se ha contactado con colegios y profesores a través de las madres en 16 ocasiones. 4. El gran nº de llamadas telefónicas se traduce en la disponibilidad y capacidad de resolución que ofrece este medio las 24 horas del día. 5. La realización del Campamento permite llegar a un gran nº de niños, utilizando la convivencia como apoyo psicológico y refuerzo educativo. 6. La HbA1c obtenida como medio de valoración en comparación con las de estudios anteriores en nuestro medio ha mejorado: 7,49% (7,88-7,80).

26 INFLUENCIA DE LA ASISTENCIA A CAMPAMENTOS PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES DIABÉTICOS EN LA CALIDAD DE VIDA DE ADULTOS

G.M. Lou Francés, E. Javierre Miranda, M. Ferrer Lozano, S. Conde Barreiro y M. Rodríguez Rigual

Hospital de Barbastro (Huesca). Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. Unidad de Diabetes Pediátrica. Zaragoza.

Objetivos: 1. Valorar si la asistencia a los campamentos para niños y adolescentes diabéticos comporta una mejora en la calidad de vida pasada la adolescencia. 2. Observar qué aspectos de la calidad de vida se ven más influidos en la vida adulta por haber asistido ó no a los campamentos.

Material y métodos: Hemos utilizado archivos de los campamentos organizados por la Unidad de Diabetes Pediátrica en Aragón, desde 1983. Hemos enviado el cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus (EsDQOL), modificado y validado en español, a mayores de 19 años, que fueron asistentes a algún campamento organizado por nuestra Comunidad, y a no asistentes. De manera que han podido responder de forma libre y voluntaria.

El cuestionario consta de 43 preguntas distribuidas en 4 dimensiones: Satisfacción (15 ítems), Impacto (20 ítems), Preocupación social/vocacional (7 ítems) y la preocupación relativa a la diabetes (4 ítems).

Contestaron 112 ex asistentes y 33 no asistentes, 40% de respuesta en ambos casos. Se han diferenciado grupos además de SI/NO asistencia, según sexo, según hayan asistido 1 ó más años al campamento y según sean de procedencia ur-

bana o rural. Así: Hombres 68 (47,5%) y mujeres 75 (52,44%). Asistentes 1 año: 41 (38,6%) y más o dos años: 65 (61,3%). Población rural: 63 (43,4%), población urbana: 82 (56,5%). Los anónimos no se han contabilizado en este estudio.

Resultados: Según la escala de Likert de 5 puntos para cada una de las 4 dimensiones: Satisfacción desde (1) muy satisfecho hasta (5) nada satisfecho, Impacto y Preocupación desde (1) Nunca impactado/preocupado hasta (5) siempre impactado/preocupado. Se han observado los siguientes resultados, no significativos mediante χ^2 . Los datos han sido analizados mediante el paquete estadístico SPSS 12.0. (ver tabla).

Existe mayor "satisfacción" entre los no asistentes que en asistentes. La mayor "satisfacción" en los no asistentes se mantiene en los subgrupos según sexo y procedencia rural o urbana. Mayor entre los hombres que en las mujeres. Y existe mayor "satisfacción" entre los no asistentes de la población urbana que en los asistentes. Se ha visto que los asistentes de más de 1 año tienen mayor "satisfacción" que los asistentes de sólo un año.

Es menor el "impacto" para los asistentes procedentes de la población rural que para los no asistentes.

Menor "preocupación social" en los asistentes, y en las mujeres que en los hombres. Entre los hombres, menor los no asistentes. Y entre población urbana se ha visto menor "preocupación social" que en la rural. De la población rural la "preocupación social" menor en los no asistentes.

Conclusiones: Todos los diabéticos encuestados se muestran bastante satisfechos con su calidad de vida, aunque un poco más preocupados en relación con la problemática general de la Diabetes Mellitus.

No hemos encontrado influencia por haber asistido a campamentos, en la calidad de vida en diabéticos adultos.

Comentario: Este estudio no muestra las variaciones individuales en la percepción de la calidad de vida tras la asistencia al campamento.

27 DEMANDA ASISTENCIAL EN LOS NIÑOS DIABÉTICOS PREPUBERALES DEL HOSPITAL DE SABADELL: NECESIDAD DE EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA

M. Vilà de Muga, R. Corripio, R. Nosàs, Imma Gallach, J. Rivera y I. Loverdos, Jacobo Pérez

Corporació Sanitària Parc Taulí. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Medicina Pediátrica. Sabadell. Barcelona.

Introducción: La Educación diabetológica ha supuesto un avance en la calidad de vida de los pacientes diabéticos: les ofrece un instrumento básico de soporte, les evita ingresos o visitas innecesarias a urgencias y les da confianza para manejarse en cualquier situación con su enfermedad.

	Total Asistentes	Total No Asistentes	Asistentes varones	No Asist. varones	Asistentes mujeres	No Asist. mujeres	Asist. 1 año	Asist. > 1año	Asist. pob. rural	No Asist. rural	Asist. Urbana	No Asist. Pob. Urb.
SATISFACCIÓN	36(2)	29(2)	29(2)	22(1)	36(2)	24(2)	36(2)	24(2)	30(2)	29(2)	36(2)	22(1)
IMPACTO	27(1)	28(1)	26(1)	24(1)	27(1)	28(1)	28(1)	27(1)	27(1)	32(2)	28(1)	19(1)
PREOCUPACIÓN SOCIAL	7(1)	9(1)	12(2)	9(1)	9(1)	12(2)	12(2)	14(2)	14(2)	10(1)	9(1)	9(1)
PREOCUPACIÓN DIABETES	8(2)	7(2)	8(2)	8(2)	8(2)	7(2)	8(2)	8(2)	8(2)	8(2)	8(2)	7(2)

Objetivos: Cuantificar la necesidad de educación diabetológica en el primer año desde el debut en niños prepuberales con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), también describimos las características clínicas de su enfermedad.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de los niños menores de 9 años con DM1 controlados en la unidad de Endocrinología Pediátrica de nuestro centro (1992-2005) registrándose las variables: sexo, edad, debut, pauta de insulina, episodios de descompensación aguda grave, control metabólico (HbA1C media del primer año), número de visitas a educación diabetológica, endocrinología y urgencias (y motivo).

Resultados: Se han analizado 33 pacientes (16 niños) que debutaron con DM1 antes de los 9 años. La media de edad al debut fue de 5 años (SD 2,5) (rango 0,5-8,7). No se ha detectado ningún caso de hipoglucemia grave en el primer año. La manifestación al debut fue como cetoacidosis en 15 casos, cetosis en 14 e hiperglucemia en 4. La pauta de insulina habitual fue mezcla lenta-rápida mañana y noche, excepto en 2 casos que reciben insulina lenta con suplementos de ultrarrápida antes de las comidas. La hemoglobina glucosilada media es de 7,75% (SD 0,9) (valor referencia 4-6%). La demanda asistencial ha supuesto una media de 7,9 (SD 5,8) visitas de educación diabetológica, 5,1 (SD 2,7) al endocrinólogo y de 2,3 (SD 2,2) a urgencias. Ha habido 2 ingresos coincidiendo con una apendicitis aguda y un aplastamiento digital. Los motivos de consulta a urgencias fueron: 3 hipoglucemias leves, 8 gastroenteritis, 4 fiebre, 6 otitis, 5 amigdalitis, 7 cuadros catarrales, 8 bronquitis, 5 traumatismos, resto miscelánea.

Comentarios: 1. Los niños diabéticos requieren una elevada asistencia sanitaria durante el primer año tras el debut hasta un mejor conocimiento de su enfermedad. 2. La educación diabetológica durante el primer año permite reducir una sobrecarga a urgencias.

28

PREVENCIÓN DEL EDEMA CEREBRAL DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA: NECESARIA REVISIÓN DEL PROTOCOLO SEEP 1991 Y SOFTWARE DE APOYO PARA EL COMPLEJO MANEJO Y COMO SOPORTE PARA UNA EVENTUAL REVISIÓN COLABORATIVA

M.T. Jiménez Busselo, V. Modesto Alapont*, J. Aragó Domingo y E. Ibiza Palacios*

Hospital Infantil Universitario La Fe. Pediatría: Urgencias Pediátricas y *UCI Pediátrica. Valencia.

Introducción: Le prevención del edema cerebral (EC), complicación letal y sorpresiva que acontece durante el período de reanimación metabólica del paciente pediátrico con cetoacidosis diabética (CAD), viene siendo el objetivo perseguido por todos los investigadores de este fenómeno. La confirmación científica de algunos de los mecanismos causales sugeridos han justificado sucesivos cambios en los protocolos de manejo de la CAD. Dos de ellos, la sobrehidratación y el aporte venoso de alta proporción de agua libre por perfusión de líquidos hipotónicos, (existiendo una demostrada hiperosmolaridad intracelular cerebral a expensas de idiosmóles de lenta eliminación), son en parte imputables a protocolos pediátricos no adaptados para esta realidad. Pero, aún habiendo disminuido con los nuevos protocolos los índices

de letalidad (antes > 20%, hasta el 0% según autores) y secuelas neurológicas tras EC, no todos los grupos hallan los mismos índices de éxito al aplicarlos. La interpretación para algunos es que otros mecanismos, aún desconocidos y relacionados con la insulino terapia, se escapan al control clínico, mientras que otros invocan razones de inadecuada adhesión, sin duda involuntaria, al cumplimiento complejo de las precauciones preventivas aconsejadas, haciendo énfasis en que la repetición de evaluaciones clínicas y bioquímicas es la que asegura la adaptación exquisita del tratamiento a aplicar hora a hora, así como el reconocimiento precoz de problemas. De hecho, la comparación entre resultados de distintas series se ha visto habitualmente dificultada por la omisión de registros de observación que hacen poco fiable la obtención de conclusiones.

Objetivos. 1. Difundir y facilitar la aplicación de las precauciones necesarias en el tratamiento de la CAD, en evitación de EC. 2. Modificar el protocolo de CAD de la SEEP, vigente desde 1991, habida cuenta de que esta institución constituye un referente científico de primera elección para profesionales de dentro y fuera de nuestro país. 3. Brindar una herramienta de monitorización y registro de decisiones diagnóstico-terapéuticas, que facilite la adhesión coherente a un mismo protocolo de todos los profesionales que intervienen en cada caso, desde la detección de la CAD hasta su derivación a UCIP, siendo conocida la trascendencia de las actuaciones terapéuticas de la primera fase de la reanimación. 4. Conseguir que el software que proponemos sirva como instrumento para el registro reglado y mejor comparabilidad de las actuaciones médicas y evoluciones de los casos, pudiendo incluso ser utilizado como soporte de un eventual estudio prospectivo colaborativo, entre centros o unidades de CIP, y para la evaluación de resultados; a tal fin proponemos que pudiera quedar colgado en la Web de la SEEP para su descarga por los profesionales interesados.

Material y métodos: Edición de un documento protocolo de tratamiento de CAD, habilitado ya en la UCIP de nuestro centro y fundamentado en la experiencia publicada de investigadores clínicos con muy significativa reducción de casos de EC en sus series, debiendo destacar las siguientes precauciones introducidas: a) estimación individualizada de la deshidratación (habitualmente 4-7% y nunca mayor de 10%); b) distribuir la administración del volumen total de déficit más mantenimiento de líquidos a ritmo constante y por igual a los largo de 48 horas, una vez superado el shock si lo hubiera; c) administración en todo momento de fluidos isotónicos mediante la técnica de las "dos bolsas" de perfusión, para ajustes en función del ritmo de descenso glucémico; d) monitorización estrecha de la natremia, osmolalidad plasmática e hiato aniónico y osmolar, persiguiendo el mantenimiento o ascenso de la natremia durante la reanimación metabólica como indicio de seguridad, y e) monitorización estrecha de signos neurológicos menores y mayores para la instauración precoz de tratamiento de sospecha de EC.

La monitorización clínica y bioquímica estrecha del paciente es fundamental para el éxito del protocolo, pero alguno de los parámetros a vigilar exigen para su obtención cálculos matemáticos repetidos; para asegurar y facilitar su registro se adjuntan al protocolo dos documentos: a) hoja impresa de texto con parámetros de monitorización y órdenes médicas de con-

troles a efectuar por enfermería a la cabecera del paciente, con su respectiva cadencia horaria en formato tabla, y *b*) hoja informatizada de cálculo y registro de datos de monitorización y tratamiento; se ha elegido el programa Excel por su cualidad multiplataforma que garantiza su "usabilidad" desde muy diferentes sistemas operativos y facilita su difusión.

Comentario: La evidencia científica alumbró la casi certeza de que el EC no es, como creíamos, un fenómeno exclusivo del paciente pediátrico en CAD (incluidos adolescentes de 60-70 kg), sino más bien de los protocolos pediátricos de manejo de ésta. Esta complicación mata y crea secuelas graves. Opinamos que la SEEP, como entidad científica de referencia que es, debe asumir la responsabilidad de divulgar las nuevas cautelas de prevención de EC conocidas, mediante la publicación de un nuevo protocolo adaptado a esta realidad, y alentar la investigación clínica colaborativa, para la cual los autores de este trabajo pretenden aportar documentos de partida y herramientas de ayuda.

29

INFLUENCIA DE LOS ANÁLOGOS RÁPIDOS Y LENTOS DE INSULINA EN EL CONTROL METABÓLICO DE LA DM TIPO 1

S. de Murcia Lemauviel, S. de Murcia Lemauviel, M.A. Fuentes Castelló, A. Seguí, M.J. Ferrández Belenguer y F. Vargas Torcal
Hospital General Universitario de Elche (Alicante). Pediatría-Unidad Endocrinología Pediátrica. Elche (Alicante).

Introducción: En los últimos años se han introducido en el tratamiento de la DM los análogos de insulina, dos rápidos (lispro y aspártica) y dos lentos (glargina y detemir) con la intención de mejorar el control metabólico y la calidad de vida de los pacientes, no habiendo aún evidencia clara de si lo primero se ha conseguido.

Objetivo: Determinar si los análogos de insulina (rápidos y glargina) son capaces de mejorar el control metabólico de la DM tipo 1 en un grupo de pacientes diagnosticados en la edad pediátrica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo con un grupo de 34 pacientes (24 mujeres) diagnosticados de DM tipo 1 a una edad media de $7,6 \pm 4$ años, habiendo transcurrido en todos al menos dos años desde su debut para evitar la fase de "luna de miel". Se identifican tres periodos en relación con su pauta de tratamiento: Periodo 1, previo a la introducción de los análogos de la insulina en el que están tratados con insulina regular y NPH o NPL; periodo 2 en el que se utilizan los análogos rápidos de insulina junto con NPH o NPL y periodo 3, aquel en el que tratamiento se basa en análogos rápidos e insulina glargina. La duración media en años de cada periodo es $3,1 \pm 1,9$ para el primero, $2,5 \pm 1$ para el segundo y $1,7 \pm 0,3$ para el tercero.

En cada periodo se determina la mejor y la peor media anual de HbA1C con sus respectivos requerimientos de insulina total y de análogos rápidos. El análisis estadístico se realiza mediante t de Student con el programa SPSS (versión 12.0).

Resultados: Observamos que la mejor media anual de HbA1C baja del periodo 1 al 2 de $8,09 \pm 1,01$ a $7,64 \pm 0,61$ ($p < 0,05$), no variando de manera significativa del periodo 2 al 3 ($7,73 \pm 1,12$, $p = 0,6$) ni del 1 al 3 ($p = 0,17$). En cambio, la peor media anual de HbA1C disminuye tanto del periodo 1 al 2 (de

$9,12 \pm 1,24$ a $8,36 \pm 0,99$, $p < 0,05$) como del 2 al 3 ($7,78 \pm 0,73$, $p < 0,05$). Por otra parte, los requerimientos totales de insulina sólo cambian de manera significativa del periodo 1 al 2 dentro del grupo de las mejores medias anuales de HbA1C (de $0,85 \pm 0,3$ a $1,08 \pm 0,27$, $p < 0,01$). Los requerimientos de los análogos rápidos aumentan significativamente del periodo 2 al 3 tanto entre las mejores medias anuales de HbA1C (de $0,21 \pm 0,11$ a $0,46 \pm 0,24$, $p < 0,001$) como entre las peores medias anuales (de $0,24 \pm 0,1$ a $0,38 \pm 0,17$, $p = 0,01$).

Conclusiones: 1. En nuestro estudio, la mejor media anual de HbA1C disminuye con la introducción de los análogos rápidos sin diferencias significativas al añadir al tratamiento los análogos lentos. Sin embargo, la peor media anual de HbA1C sí que mejora con ambos tipos de análogos, sugiriendo una capacidad de éstos para disminuir los periodos con mal control metabólico disminuyendo la dispersión de las HA1C. 2. Los requerimientos totales de insulina no registran globalmente cambios significativos con los distintos tipos de insulina y los de análogos rápidos aumentan cuando se sustituye la insulina NPH por glargina.

30

CONTROL DE LA DIABETES TIPO 1 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AL PASAR DEL TRATAMIENTO CON INFUSOR CONTINUO DE INSULINA A MÚLTIPLES DOSIS CON ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA Y PROLONGADA

M. Martín Frías, E. Colino, A. Carcavilla, M. Alvarez, E. Lara y R. Barrio
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Unidad de Diabetes Pediátrica. Madrid.

El tratamiento con bomba de infusión continua (BICI) es una de las nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de la DM 1, también en la edad pediátrica. Además de intentar un óptimo control metabólico, su objetivo es mejorar la calidad de vida de estos pacientes. La opción terapéutica del tratamiento con múltiples dosis (MDI) de análogos de insulina de acción rápida y prolongada ha permitido, también, mejorar el control metabólico con unos horarios más flexibles.

Objetivo: valorar el control metabólico de cuatro pacientes que tras un periodo de tratamiento con BICI, voluntariamente, decidieron cambiar a tratamiento con MDI con análogos.

De 35 pacientes en tratamiento con BICI en nuestra Unidad, cuatro pacientes puberales abandonaron voluntariamente este tipo de terapia tras una media de 14,5 meses (4 a 26). Los motivos fueron: dolor en la zona de inserción del catéter por falta de tejido subcutáneo en la 1ª paciente, viaje al extranjero en la 2ª paciente y falta de motivación en los dos últimos pacientes. Previo al tratamiento con BICI, la primera paciente recibía tratamiento con análogo de acción prolongada y los otros tres con NPH como insulina retardada. Características y evolución en las tablas 1 y 2:

Solo el paciente nº 3 tuvo una hipoglucemia grave durante el tratamiento con BICI y ninguno de ellos con el tratamiento posterior con MDI. Ningún paciente presentó episodios de cetoacidosis con BICI ni con MDI. No hubo cambios significativos en el grado de control metabólico entre ambas terapias. Solo el paciente nº 4 ha vuelto voluntariamente al tratamiento con BICI a los 4 meses de la retirada.

Tabla 1.

Caso	Sexo	Edad debut DM1 (años)	Edad inicio BICI (años)	Duración tto BICI (meses)	Media HbA1c (%) un año previo BICI	Media HbA1c (%) durante tto BICI	Media HbA1c (%) con MDI tras BICI	Seguimiento con MDI tras BICI (meses)
1	M	6,5	11,9	8	6,6	6,4	6,7	9
2	M	8	13,9	20	7,2	7,9	7,6	9
3	M	6	13,5	4	7,2	7,4	7,4	20
4	V	8,7	13,8	26	7,0	7,2	7,5	4

Tabla 2.

Caso	IMC (kg/m ²)/DE		Insulina (U/kg/d)		Relación Basal (%) / Bolus (%)	
	BICI	DMI	BICI	DMI	BICI	DMI
1	15,7/-1,1	15,4/-1,3	0,77	1,1	61/39	65/35
2	23/0,8	23,8/1,2	0,79	0,9	47/53	49/51
3	19,3/-0,2	21,7/0,4	0,71	0,6	48/52	44/56
4	21,6/0,5	21,5/1	0,75	0,8	34/66	38/62

Conclusiones: 1. El tratamiento con BICI o con MDI con análogos permite obtener un control metabólico semejante. 2. Hay que tener en cuenta la motivación y el grado de aceptación del paciente antes de comenzar con cada tipo de terapia.

31 TRATAMIENTO CON INSULINA GLARGINA VERSUS BOMBA DE INSULINA EN UN MISMO GRUPO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS

M. Torres Lacruz, P. Casano, R. Diaz, C. Anguita y A. Gomez
Hospital Universitario de Sant Joan de Déu. Endocrinología Pediátrica.
Barcelona.

Introducción: La aparición de los análogos de insulina lenta ha supuesto una mejoría en el tratamiento de la DM1 en niños y adolescentes diabéticos. La pauta de tratamiento bolus-basal es bien aceptada por la población pediátrica por su mayor flexibilidad en horarios y dieta. Actualmente es el tratamiento más frecuente en nuestros pacientes de 6 a 18 años. Un grupo de 10 pacientes tratados con análogos de insulina lenta y rápida han sido transferidos en el último año y medio a tratamiento con bomba de insulina por diferentes indicaciones. Ello nos ha permitido establecer algunas comparaciones entre ambos tratamientos en los mismos pacientes.

Objetivo: Comparar diferentes parámetros relacionados con el tratamiento y control metabólico en un mismo grupo de pacientes tratados primero con pauta bolus-basal con insulina glargina y análogo de acción rápida y posteriormente con bomba de insulina.

Material y métodos: Todos los pacientes evaluados recibían tratamiento con análogo de acción prolongada (insulina glargina en 1 dosis diaria) y análogo de acción rápida (lispro o aspártica) antes de las comidas con anterioridad al tratamiento con bomba de insulina. Los motivos del cambio fueron: 2 pacientes por hipoglucemias severas, 5 por fenómeno del alba y mal control metabólico, 1 por mala aceptación del número de inyecciones a administrar y 2 por problemas en las zonas de inyección. Todos los pacientes utilizaban correctamente el modelo nutricional con intercambio de raciones.

La edad media al debut era de 7,1 años ($r = 2-8,9$), la edad media de inicio de la insulina glargina fue a los 10,8 años ($r = 6-14,5$) con un tiempo medio de evolución de la diabetes de 5,3 años ($r = 0,5-11$ años). La edad media de estos pacientes en el momento de pasar a terapia con bomba de insulina era de 11,7 años ($r = 6,2-14,9$) con un periodo previo de tratamiento con I,glargina de 0,6 años ($r = 0,3-1,4$)

Las variables comparadas del tratamiento han sido: dosis de insulina total al día (U/kg/d), porcentaje de insulina basal y cantidad de bolus administrados. Se valora también la evolución del control metabólico: HbA1c, número de hipoglucemias moderadas/graves al mes y episodios de cetoacidosis cada 6 meses.

Resultados: Para el estudio estadístico se utilizó una prueba no paramétrica (Test de Wilcoxon) para datos pareados.

La dosis media de insulina al día (U/kg/d) con insulina subcutánea era de 1,1 ($r = 0,8-1,3$) y con bomba de 0,9 ($r = 0,6-1,1$), esto supone una reducción de la dosis total en los pacientes en tratamiento con bomba estadísticamente significativa ($p = 0,0065$).

El porcentaje medio de insulina basal con glargina era del $58,3\% \pm 3,9$, con el cambio a la bomba el porcentaje medio de insulina basal se redujo al $48,1\% \pm 3,2$, siendo esta reducción estadísticamente significativa ($p = 0,0051$). La distribución de los bolus pre-prandiales es similar en ambos tratamientos sin embargo, los pacientes con bomba, utilizaban un mayor número de bolus al día para pequeñas ingestas dado que ello no suponía otra inyección. El número medio de bolus administrados con la pauta subcutánea es de 3-4/día y con bomba de insulina de 4-7/día.

El control metabólico fue valorado según parámetros analíticos y clínicos. El parámetro analítico utilizado fue el valor medio de HbA1c determinado durante el tratamiento con insulina glargina ($8,9\% \pm 1,3$) y el nivel de HbA1c a los 6 meses de iniciar el tratamiento con bomba ($7,7\% \pm 0,8$).

El número de hipoglucemias mensuales mejoró en aquellos pacientes en los que éstas fueron la indicación del cambio de tratamiento. Solo una paciente adolescente con control muy inestable presentó descompensaciones cetoacidóticas durante el tratamiento con glargina y posteriormente con bomba.

Conclusiones: El tratamiento insulínico basado en pautas bolus-basal tanto en terapia subcutánea con análogos de insulina como con bomba de insulina, es el más fisiológico para el control de la diabetes tipo 1.

En algunos pacientes, el tratamiento con bomba de insulina puede mejorar los resultados del tratamiento subcutáneo, disminuyendo el nivel de HbA1c sin aumentar el número de hipoglucemias.

Los pacientes con bomba de insulina presentan requerimientos de insulina total al día menores que los pacientes con insulina subcutánea. El porcentaje de la dosis basal es más baja en los pacientes con bomba y la cantidad de insulina administrada mediante bolus más elevada lo cual, según varios estudios y en nuestra experiencia, es un factor determinante para conseguir un mejor control metabólico.

32 SÍNDROME DE MAURIAC

J. Gentil González, S. Bernal Cerrato, J.A. Bermúdez de la Vega y J. González Hachero

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sección de Endocrinología y Nutrición Pediátricas. Sevilla.

El síndrome de Mauriac supone una rara complicación crónica, no vascular, de la diabetes mellitus (DM) tipo 1 mal controlada. Se caracteriza por hipoprecimiento, pubertad retrasada y hepatomegalia.

Caso clínico: Adolescente mujer de 14 años y 2 meses de edad, afecta de DM tipo 1, que consulta por hipoprecimiento y pubertad retrasada.

Antecedentes personales: DM tipo 1 desde los 9 meses de edad; mal control metabólico mantenido durante el seguimiento (HbA1c sérica, en los 2 últimos años, de 12,4 y 14.5%, descompensaciones cetoadicóticas a los 9 y 10 años de edad, crisis parciales complejas por hipoglucemias graves a los 10 años de edad); talla 12 meses antes, 144,5 cm; falta de progresión del desarrollo sexual en los últimos dos años; dolor abdominal ocasional referido al cuadrante superior derecho. Antecedentes familiares: padre, DM tipo 1; abuelo paterno y abuela materna, DM tipo 2; talla diana: 173 cm, no antecedentes de pubertad retrasada.

Exploración física: facies redondeada, distensión abdominal; hepatomegalia de 4 cm, áreas de lipohipertrofia en miembros inferiores, limitación de la movilidad articular. Antropometría: talla, 146,8 cm (-1.65 DE*); peso, 39.2 kg; IMC, 18.2 kg/m² (-0.61 DE*), % IMC, 88%*; relación segmento superior/inferior: 0.97; braza, 149 cm; índice cintura/cadera, 0,91; desarrollo sexual, Tanner 2. No otros datos de interés.* F. Orbeagozo

Exámenes complementarios: hemograma, metabolismo del hierro, perfil y serología hepáticas, metabolismo fosfo-cálcico/remodelado óseo, α -fetoproteína normales. HbA1c, 14.4%; microalbuminuria negativa; perfil lipídico, hipertrigliceridemia 198 mg/dl. Test de LHRH, FSH/LH basales 5/1,6, pico 8,1/12,7 mUI/ml; IGF-I 4,4, nmol/l, IGF-BP3 3264 ng/ml; prolactinemia, estradiol, TSH, T4 libre, ACTH, cortisol, DHEA-s en rango de normalidad para la edad. Anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso, anti-TPO, antitiroglobulina, no elevados; Ac antitransglutaminasa 84 U/ml, IgA antigliadina 121.3 U/l. Edad ósea, 11años 6 meses. Ecografía abdominal, hepatomegalia homogénea. Fondo de ojo, microaneurisma mácula ojo derecho. Biopsia duodeno-yeyunal, atrofia vellositaria parcial leve. Estudio genético de enfermedad celiaca, pendiente. Densidad mineral ósea, 0.81 g/cm², -1.28 DE.

Discusión: La diabetes mellitus tipo 1, con mal control metabólico, puede asociarse a hipoprecimiento, pubertad retrasada, y, más raramente, hepatomegalia, constituyendo el síndrome de Mauriac. También, a osteopenia y limitación de la movilidad articular. En estos pacientes, las complicaciones micro-

vasculares pueden aparecer antes de los 18 años de edad. La enfermedad celiaca también es una causa importante de hipoprecimiento y pubertad retrasada, en diabéticos tipo 1.

33 MONITORIZACIÓN CONTINUA EN PACIENTE CON DIABETES NEONATAL TRANSITORIA

L. Golmayo Gaztelu, E. Lara, M. López-Capapé, A. Carcavilla, M. Alonso y R. Barrio

Hospital Ramón y Cajal. Pediatría. Madrid.

La Diabetes Mellitus Neonatal Transitoria (DMNT) es una entidad rara. Con frecuencia reaparece en la segunda década de la vida. No se conoce en profundidad su evolución desde el periodo de remisión hasta el diagnóstico clínico. Clásicamente, esta evaluación se ha realizado mediante glucemias capilares domiciliarias y Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG). El CGMS (monitorización continua de glucosa) puede permitir un despistaje más precoz de la alteración hidrocarbonada. Objetivo: Despistar precozmente la presencia de alteración hidrocarbonada en un paciente con DMNT mediante la monitorización continua de glucosa.

Paciente de 5 años de edad, diagnosticado de DMN a los tres meses de vida, en remisión desde los seis meses. Portador de la mutación de novo en la subunidad Kir 6.2 (Asn48Asp) [Dr Castaño], localizada en el exón 1. Antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2 en línea materna. Evolución: Durante los 5 años el paciente ha presentado hiperglucemias coincidiendo con tratamiento esteroideo por asma o en procesos febriles.

Edad	3 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
IMC (DE)	-0,19	0,03	-0,08	0,85	0,97	0,45	0,39
HbA1c (%) (vn 5,31± 0,21)	9	6,9	6,1	5,8	6,2	6,8	6
Péptido C basal (ng/ml)	0,9	1,4	2,2	0,8	0,9	1	<0,5
PéptidoC 6´ (test glucagón)	1,5	2,6	3,9	2,8	1,5	-	-
Glucemia ayunas (mg/dl)	1416	105	107	90	113	95	99
Glucemia 120´SOG	-	-	119	-	101	-	103
Péptido C 120´SOG	1,5	2,6	1,7	-	1,4	-	0,7
Insulinemia basal (μ U/ml)	-	-	-	-	< 2	-	2,2
Insulinemia 120´SOG	-	-	-	-	3,3	-	2,6

El CGMS durante 5 días a los 5 años evidenció: glucemia media de 118 \pm 24 mg/dl (40 a 210), excursiones glucémicas superiores a 140 mg/dl 17 e inferiores a 65 mg/dl seis. La duración por encima del límite superior fue del 16%, estando dentro del límite normal en el 82% y por debajo del 2%.

Conclusión: El estudio de las oscilaciones de glucosa mediante CGMS puede aportar información más precisa del metabolismo hidrocarbonado en estos pacientes y permite detectar de forma más temprana la recurrencia de la diabetes. Estos pacientes podrían ser subsidiarios de tratamiento con sulfonilureas.

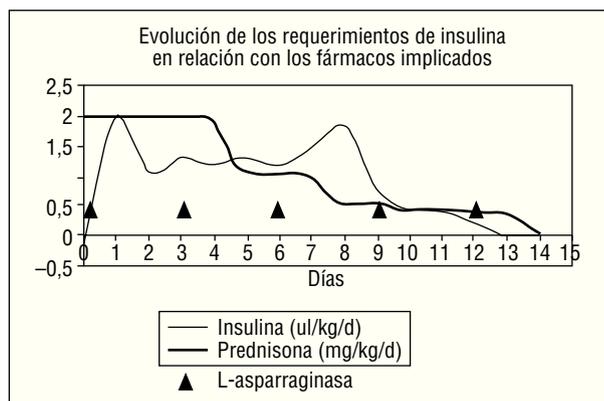
34 DIABETES MELLITUS INDUCIDA POR FÁRMACOS DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

O. Pérez Rodríguez, J.L. Ruibal Francisco, C. Gil López, E. Aleo Luján y S. Rueda Esteban

Hospital Clínico San Carlos. Endocrinología Pediátrica y Oncología Pediátrica. Madrid.

Introducción: Es bien conocido que diversos fármacos pueden causar alteración de la secreción de insulina o bien destrucción de las células beta del páncreas. De ellos, los más frecuentemente evocados como diabéticos son los corticoides y la L-asparaginasa. Se presentan 2 casos de pacientes afectados de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fase de tratamiento que presentaron diabetes mellitus de carácter transitorio.

Caso clínico 1: Varón de 5 años de edad diagnosticado 1 mes antes de leucemia linfoblástica aguda subtipo L2 precursor B que a los 25 días de haber comenzado con la quimioterapia según el protocolo BFM-2000, consistente en prednisona a 2 mg/kg/d diariamente, 5 dosis de L-asparaginasa a 370 UI/kg/dosis, vincristina y daunoblastina, consulta por decaimiento, astenia, anorexia, polidipsia y poliuria y pérdida de 3 kg de peso de 10 días de evolución. En la exploración se constata un regular estado general, con leve sequedad de mucosas, taquipnea de 30 rpm, discreta taquicardia (150 lpm) con tensión arterial normal. La analítica al ingreso muestra: acidosis metabólica (ph 7,27; pCO₂ 19 y BC 9 meq/dl) con anion gap elevado (30 meq/l); hiperglucemia (431 mg/dl); hiponatremia (Na 119 meq/l); normocaliemia y cetonuria. Su hemoglobina glicada fue 8,5%, y tenía un péptido C de 0,7 ng/ml (normal 1,1 a 5). Se realizó tratamiento según protocolo de cetoadicidosis diabética precisando mantener perfusión continua de insulina durante 36 horas a una máxima dosis de 0,1 UI/kg/hora, pasando posteriormente a insulina subcutánea en pauta variable entre 1 a 3 pinchazos de distintos tipos de insulina según los controles de glucemia capilar, llegando a precisar dosis altas de insulina (máximo 1,9 UI/kg/día) que pudo retirarse 12 días después del diagnóstico. En los 5 meses de seguimiento posterior del paciente no volvió a presentar hiperglucemias a pesar de haber recibido de nuevo tratamiento con L-asparaginasa y dexametasona.



Caso clínico 2: Mujer de 14 años diagnosticada 1 año antes de leucemia linfoblástica aguda subtipo L2 en recidiva de su

enfermedad al año del diagnóstico. 4 días después de finalizar el primer ciclo por recidiva tumoral según el protocolo BFM-85 que consistía en prednisona 3 mg/kg/d durante 7 días, 2 dosis de L-asparaginasa, ara C y vincristina. Tras finalizar este ciclo presentó un cuadro de aplasia medular y choque séptico por lo que también recibió dexametasona IV a 0,25 mg/kg/dosis. En las analíticas realizadas se detectó hiperglucemia de 450 mg/dl y glucosuria sin cetonuria ni acidosis metabólica. Preciso insulino terapia subcutánea durante 10 días. Al mes siguiente y durante un nuevo ciclo idéntico de quimioterapia, desarrollo un cuadro similar por lo que volvió a ser tratada nuevamente con insulina. Su hemoglobina glicada fue normal (5,8%). La paciente falleció 2 meses después a consecuencia de su enfermedad de base.

Conclusiones: 1. La asociación de corticoides y L-Asparaginasa es la que con mayor frecuencia produce diabetes mellitus en los protocolos de quimioterapia antineoplásica por LLA. Esta combinación puede producir cuadros que van desde hiperglucemias asintomáticas hasta cetacidosis graves. 2. Durante el tratamiento con protocolos de quimioterapia deben monitorizarse los niveles de glucosa plasmáticos para detectar hiperglucemias y tratarlas precozmente.

35 ESTUDIOS BIOQUÍMICOS EN DIABETES TIPO MODY 2 CONFIRMADA GENÉTICAMENTE

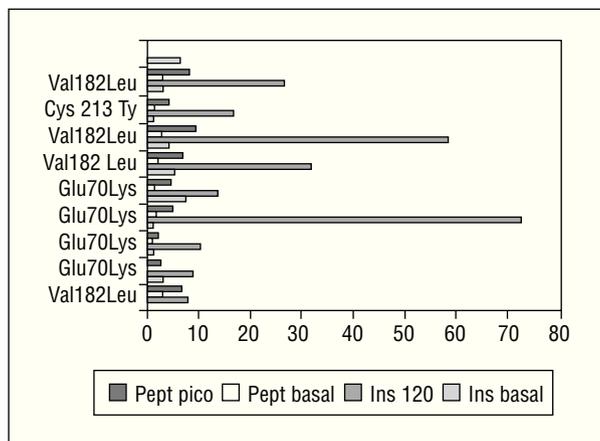
J.L. Guerra Diez, C. Luzuriaga, A. Rebollo, I. Estalella y L. Castaño
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Unidad Endocrinología Infantil. Hospital Cruces Laboratorio Investigación. Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Cantabria.

Introducción: Sospechamos Diabetes tipo MODY cuando existe una hiperglucemia de transmisión vertical dominante en una familia como consecuencia de un defecto genético de células β y secreción inadecuada de insulina para la glucemia, con o sin alteración de su acción. Su evolución depende de la mutación presente, siendo la más frecuente la del gen de la Glucocinasa (GK).

Objetivo: Evaluar si las pruebas clínicas diagnósticas de diabetes: Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG); ayudan al control y tratamiento de estos pacientes y/o difieren según el tipo de mutación.

Métodos: Nueve pacientes no obesos, estudiados por hiperglucemia, autoinmunidad para célula β pancreática negativa y diagnosticados genéticamente de MODY 2; se analiza la HbA_{1c} y SOG (glucemia basal y 120'), insulinemias (0y 120'), reserva pancreática.

Resultados: La HbA_{1c} elevada en 7 pacientes (SDS + 1,25 a + 3,75), dos pacientes con SDS -0,25, pero no coincidentes en el trastorno genético. SOG: sólo un paciente con glucemia > 200 mg/dl (201). Todos con criterios de tolerancia deteriorada a Hidratos de Carbono (HC) (glucemia a los 120' de 150-190 mg/dl). De los 4 pacientes (familiares) con Glu70 Lys, sólo en 2 la reserva pancreática es deficiente. El resto, péptido-C basal y tras estímulo normal. La insulinemia basal más deficiente fue en los 2 pacientes con péptido-C basal indetectable (Glu70Lys). El paciente con Cys213Tyr presenta también insulina basal baja. Paradójicamente la insulinemia a los 120' más elevada fue en uno de los pacientes con Glu70Lys, miembro de la misma familia (ver gráfico).



Conclusiones: Los resultados bioquímicos no son uniformes dentro de una misma alteración genética. Todos presentan Tolerancia deteriorada a HC lo que sumado a la HbA1c en rango moderadamente alto obliga a insistir en el tratamiento dietético. Las determinaciones de insulinemia y reserva pancreática deficientes unidas a estas alteraciones bioquímicas aconsejan estudios de funcionalidad para definir más correctamente la patología de estos pacientes.

36

GINECOMASTIA PUBERAL PATOLÓGICA

N. Diaz Torrado¹, A.L. Gómez Gila², M. Fernandez Cancio², R. Arjona Martos², L. Audí Parera² y C.J. del Valle Núñez²

¹Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. ²Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona. Endocrinología Pediátrica. Sevilla.

Introducción: La ginecomastia es la manifestación más común del exceso de estrógenos en los hombres. Durante la pubertad el aumento transitorio de las mamas puede ser fisiológico y ocurre, en un alto porcentaje de varones normales, a causa de un incremento en la producción de estrógenos, por aromatización de la testosterona, antes de que ésta alcance concentraciones que puedan oponerse a ellos.

Sin embargo, también existen condiciones patológicas de exceso relativo de estrógenos, en las que la actividad funcional de la testosterona está bloqueada y, como consecuencia de ello, se produce una ginecomastia permanente.

Caso clínico: Varón (46,XY) de 14 9/12 años que derivan del Servicio de Cirugía a la consulta de Endocrinología para valoración de ginecomastia bilateral que comenzó un año antes y que había aumentado llamativamente en los tres últimos meses.

Antecedentes personales: Hipospadias perineoescrotal, que ha precisado tres intervenciones, con escroto bífido; pene pequeño y hernia inguinal derecha intervenida.

Una tía materna está diagnosticada de ausencia de vagina sin que haya sido posible precisar más en el diagnóstico.

Examen físico: Aumento de tamaño de ambas mamas con palpación de tejido glandular > 4 cm. Vello púbico escaso y ralo. Pene pequeño. No se palpan testes en escroto ni en canal inguinal.

Exámenes complementarios: Test de Gn-RH: respuesta puberal normal con pico de LH de 20,8 UI/L. Test de hCG: respuesta elevada de testosterona (1502 ng/dl). Ecografía de mamas: aumento de la trama fibroglandular bilateral, sin nódulos.

Estudio del Gen del Receptor de Andrógenos (AR): Se identifica una mutación puntual (cambio de G por A en el codón 742 del exón 5) que predice en la proteína el cambio del aminoácido Metionina por Isoleucina (M 742 I). La madre del paciente es portadora de la misma mutación en heterocigosis.

Evolución y tratamiento: Se realiza orquidopexia bilateral de ambas gónadas que tienen un volumen de 10 ml. La ginecomastia regresa tras 6 meses de tratamiento con Tamoxifeno.

Comentarios: Aportamos un paciente con un cuadro de insensibilidad parcial a los andrógenos en el que se ha detectado una mutación missense (M742I) en el exón 5 del gen AR, que ya ha sido descrita en la literatura.

Aunque el motivo de consulta al endocrinólogo fue la ginecomastia, el paciente mostraba desde el nacimiento unos genitales no bien conformados que precisó varias intervenciones correctoras sin que, previamente, se hubiera estudiado la posible causa de la insuficiente virilización de los mismos.

37

SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS (AIS)

N. Diaz Torrado¹, A.L. Gómez Gila², M. Fernandez Cancio², R. Arjona Martos², L. Audí Parera² y C.J. del Valle Núñez²

¹Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. ²Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona. Endocrinología Pediátrica. Sevilla.

Introducción: El AIS es un trastorno causado por mutaciones en el gen del receptor de andrógenos (AR) localizado en Xq11,2-q12, que originan una deficiente virilización de los sujetos 46, XY afectos, a pesar de que los testes producen una cantidad de andrógenos normal o aumentada. La variable expresión fenotípica del síndrome ha conllevado a la clasificación del AIS en: *a*) forma completa (CAIS) y *b*) forma parcial o incompleta (PAIS), con un raro grupo de varones fenotípicamente normales con azoospermia.

La versión actual de la base de datos que recoge las mutaciones del gen AR que han sido publicadas (www.mcgill.ca/androgendb) refiere más de 300 mutaciones diferentes, siendo las de tipo missense más frecuentes en el dominio de unión a los esteroides, como los dos casos que comunicamos.

Caso clínico 1: Recién Nacido (RN) de 3315 gr, producto de gestación y parto normales, que presenta genitales de aspecto femenino, con labios mayores escrotalizados, palpándose en su interior dos formaciones ovoides de 1 ml, y vulva de aspecto normal con orificio uretral y fondo de saco vaginal de 0,5 cm de profundidad. Tiene una tía materna con amenorrea primaria y ha sido intervenida de hernia bilateral. Cariotipo 46 XY. No se visualizan útero ni anejos por ecografía. Test de hCG: pico de testosterona de 464 ng/dl.

Estudio del gen AR: Mutación puntual (GTG → TTG) en el exón 8 que predice en la proteína el cambio del aminoácido 903 (V903L); su madre es portadora de la misma mutación en heterocigosis.

Caso clínico 2: RN de 4.090 gr. Embarazo de 40 semanas que cursó con diabetes gestacional; parto con la ayuda de fórceps. Presenta genitales de aspecto femenino con labios mayores escrotalizados, palpándose en su interior dos formaciones ovoides de 1 ml, y mínima hipertrofia de clítoris (1 cm de longitud) visualizándose un pequeño seno urogenital con un saco vagi-

nal de 0,6 cm de profundidad. No refieren antecedentes familiares. Cariotipo 46 XY. Por ecografía se visualiza imagen compatible con útero de 14,9 x 8,9 mm. Test de hCG: pico de testosterona de 827 ng/dl.

Estudio del gen AR: Mutación puntual (CGC → CAC) en el exón 7 que predice en la proteína el cambio del aminoácido 855 (R855H); su madre es portadora de la misma mutación en heterocigosis.

Comentarios: Presentamos dos RN (46 XY) con AIS en los que se han identificado dos mutaciones missense en el gen AR localizadas en los exones 7 y 8 del dominio de unión a los esteroides. El paciente nº 1 tiene un fenotipo CAIS y la mutación detectada (Valina903Leucina) no ha sido descrita en la literatura. El segundo paciente, con signos de mínima virilización (hipertrofia de clítoris y seno urogenital) y la presencia de restos müllerianos, tiene una mutación (Arginina855Histidina) que ha sido comunicada en numerosas publicaciones en pacientes con PAIS y en algunos casos con CAIS.

38

EVOLUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE INHIBINA B EN NIÑOS Y NIÑAS SANOS A LO LARGO DE SU ADOLESCENCIA: RELACIÓN CON ESTADIO PUBERAL, FSH, LH, TESTOSTERONA Y ESTRADIOL

I. Martín Ibañez*, A.I. Durcoy, V. Trenchs, C. Valls, O. Cruz y C. Pavía

Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Laboratorio Hormonal y Sección de Oncología. Hospital Sant Joan de Déu. Sección de Endocrinología. Hospital de Nens. Barcelona. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona.

Objetivos: Analizar los cambios en las concentraciones séricas de gonadotropinas y hormonas gonadales durante la pubertad, y establecer valores de referencia en niños y niñas sanos.

Pacientes y métodos: 58 varones y 56 niñas. Se determinaron: peso, talla, estadio puberal, volumen testicular y concentraciones basales de FSH, LH, testosterona, estradiol e inhibina B. Se comparó la concentración de cada hormona entre estadios puberales mediante la prueba de *Kruskal-Wallis* y la *U* de *Mann-Whitney*. La relación entre hormonas con la correlación de *Spearman*. Se contó con la autorización escrita de los pacientes y del Comité de Ética del Hospital.

Resultados: Los niños tenían una media de edad de $12,35 \pm 2,99$ años y las niñas de $11,46 \pm 2,45$ años. Todos los tenían un peso de nacimiento entre 2.500 y 4.000 gramos, y un peso, una talla y un índice de masa corporal (IMC) en el momento de su evaluación situados entre la media y $\pm 2SD$, de acuerdo a las curvas antropométricas de normalidad. *Niños:* el aumento del volumen testicular en la pubertad era significativo entre todos los estadios puberales. Las hormonas FSH, LH y testosterona aumentaban durante la pubertad. La FSH aumentaba significativamente del estadio I al II, y del II al III. La LH aumentaba significativamente del estadio I al II, y del III al IV-V. La testosterona aumentaba significativamente en todos los estadios puberales. En cambio, la inhibina B aumentaba significativamente entre el estadio I (80 pg/ml) y el II (198 pg/ml), manteniéndose después estable. En el estadio II había una correlación positiva significativa entre testosterona e inhibina B ($0,598$; $p < 0,05$) y una correlación negativa entre FSH e inhibina B ($-0,595$; $p < 0,05$), que se mantuvo en los estadios III ($-0,769$; $p < 0,01$) y IV-V ($-0,320$). *Niñas:* las hormonas FSH,

LH, estradiol e inhibina B aumentaban a lo largo de la pubertad, con significación entre los estadios II y III. En el estadio III destacó la correlación positiva significativa entre FSH y LH ($0,761$; $p < 0,01$), estradiol ($0,644$; $p < 0,01$) e inhibina B ($0,583$; $p < 0,05$), y entre LH y estradiol ($0,658$; $p < 0,01$) e inhibina B ($0,740$; $p < 0,01$).

Conclusiones: En los niños, las células de Leydig juegan un papel importante en la maduración de las células de Sertoli al principio de la pubertad, desarrollándose después el *feedback* negativo entre FSH e inhibina B. En cambio, en las niñas existe una correlación positiva entre todas las hormonas del eje hipofiso-gonadal durante la pubertad.

39

ESTUDIO DEL CROMOSOMA Y EN DOS VARONES XX. PRESENCIA Y AUSENCIA DEL GEN TSPY (TESTIS-SPECIFIC PROTEIN Y-CHROMOSOME) E IMPLICACIONES FENOTÍPICAS

B. Ezquieta Zubicaray, M. Alonso, J. Ramirez, R. Barrio y S. Martínez

Hospital Gregorio Marañón. Hospital Ramon y Cajal. Hospital Principe de Asturias. Diagnóstico Molecular Bioquímica. Pediatría. Madrid.

Objetivo: Estudio molecular de secuencias específicas del cromosoma Y en varones XX. Determinación de los genes translocados y su traducción fenotípica.

Pacientes: Caso 1: varón de 18 años con ambigüedad sexual al nacimiento (pene hipoplásico, hipospadias escrotal y escroto bipartito que incluye gonadas). Cariotipo en sangre y gonadas 46 XXq-. No restos müllerianos. Adulto talla 183 cm, pene hipoplásico con hipospadias corregido, testes 5cc de Prader; hipogonadismo hipergonadotropo. Ginecomastia.

Caso 2: varón de 14 años con ginecomastia bilateral y talla baja (147 cm). Edad ósea 17 años. Cariotipo 46XX. Pene adulto, escroto estimulado con gonadas de 3 cc de Prader, vello púbico estadio III, distribución ginoide. Hipogonadismo hipergonadotropo. No restos müllerianos. No antecedentes CIR ni talla baja familiar.

Métodos: Extracción de DNA de sangre periférica y estudio mediante PCR convencional de genes y regiones específicas del cromosoma Y. Estudio de los pacientes y dos controles, un varón normal y un varón Yq-. Se estudiaron: en brazo corto distal, la barrera de la región pseudoautosómica (PABY), gen SRY, gen ZFY, región SY81 (DYS 271), gen TSPY; región DYZ3 centromérica, región proximal de brazo largo SY85 (DYS272) y genes AZFa,byc. También se estudiaron microsatélites de la región PAR, intragénico GT del gen SHOX, *DYS233* y *DYS234*.

Resultados: Ambos varones XX resultaron positivos para SRY y barrera PABY, presentaban también el gen ZFY y fueron negativos para centrómero y brazo largo incluyendo genes implicados en espermatogénesis. Sin embargo, en lo que se refiere a TSPY, el caso 1 fue positivo y el caso 2, negativo. El varón normal (46XY) presentó todas las regiones del cromosoma Y y el varón (XY, Yq-) mostró todas las regiones del Y, incluyendo centrómero y regiones adyacentes SY81 y SY 85 pero fue negativo para los genes AZF. La posibilidad de que la translocación de la región terminal de brazo corto del Y en los varones XX hubiera generado una duplicación de la región PAR (3 alelos) se investigó mediante el estudio de los marcadores *DYS233*, *DYS234* y *SHOX*, encontrándose que ambos

presentaban dos alelos SHOX, de acuerdo con el hecho de que las regiones de brazo corto, que incluirían la región PAR y por ello el gen SHOX, se encontrarán compensadas en los varones XX.

Cromosoma Y	PABY	SRY	ZFY	TSPY	XY81	DYZ3	XY85	AZFa	AZFb	SHOX
Caso 1	+	x	x	x	-	-	-	-	-	HET
Caso 2	+	+	+	-	-	-	-	-	-	HET
Varón 46XYq-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	nd
Varón 46XY	+	+	+	+	+	+	+	+	+	HET

Conclusiones: Se confirma en ambos casos que los rasgos fenotípicos y gónadas masculinos en ambos varones XX se deben a la presencia del gen SRY, aunque también va acompañado, al menos, del factor de transcripción ZFY. La ausencia de genes AZF en ambos casos (y en el varón Yq-) explicaría la existencia de gonadas pequeñas y la infertilidad. Resultan remarcables los rasgos diferenciales fenotípicos, talla y grado de masculinización, y los hallazgos genotípicos, con una menor presencia de regiones "p" centroméricas Y-específicas en el caso 2.

Financiado parcialmente por el FIS Proyecto 030405 y Red Centros Genética Clínica y Diagnóstico Molecular C03/07).

40

VIRILIZACIÓN EN UNA NIÑA DE FORMA ACCIDENTAL POR CONTACTO CON ANDRÓGENOS VÍA TÓPICA

A. Vela Desojo, A. Aguayo Calcena, I. Rica Etxebarria y P. Martul Tobío

Hospital de Cruces. Pediatría. Bizkaia.

Introducción: La capacidad de absorción de los esteroides a través de la piel está bien documentada y la absorción accidental puede provocar datos clínicos sugestivos de otras patologías. Hay que pensar siempre en esta posibilidad diagnóstica sobre todo ante situaciones de difícil explicación. Caso clínico: *Motivo de consulta:* Niña de dos años y medio que acude a la consulta remitida por su pediatra por pubarquia precoz de 1 mes de evolución. Ninguna otra sintomatología. No recibe tratamientos tópicos ni sistémicos. *Antecedentes personales:* Embarazo por inseminación. Parto eutócico. PN: 2480 gr; L: 47 cm. Lactancia materna durante 10 meses. Bien vacunada. Resto de anamnesis (-) *Antecedentes familiares:* Madre sana. Padre diagnosticado de prolactinoma. Panhipopituitarismo postcirugía en tratamiento sustitutivo. *Exploración física:* Peso: 13,2 kg (p50-p75); Talla: 93,3 cm (p75-p90). Fenotipo y distribución del pelo normal. Cuello normal. ACP normal. Abdomen normal. Desarrollo puberal: Pubarquia grado III de Tanner. Clítoris aumentado de tamaño (0,5-1 cm). Introito vaginal normal. Telarquia grado I. No asimetrías corporales. *Exploraciones complementarias 1:* Edad ósea acorde con la cronológica. Analítica hormonal: Testosterona: 119 ng/ml, 17 beta estradiol: indetectable, LH: indetectable, FSH indetectable, 17 OHP: indetectable. En el control posterior aumento del tamaño del clítoris (3 cm) sin otra sintomatología. *Exploraciones complementarias 2:* Marcadores tumorales: negativos. *Ecografía abdominopélvica* normal. *TAC abdominopélvico:* normal. SRY negativo. Cariotipo 46 XX. Tras 1 mes sin contacto con el padre: *Exploraciones complementarias 3:* LH: indetectable, FSH:

1,7 mU/ml, 17 beta-estradiol: indetectable, Testosterona: indetectable. *Evolución:* Desde el principio se realizó una anamnesis dirigida para descartar, además de una causa orgánica, la posibilidad de administración exógena causante del cuadro sin resultado alguno. Ante la presencia de una clínica clara de hiperandrogenismo, analítica hormonal con altos niveles de testosterona en sangre con el resto de las exploraciones complementarias normales con lo que parecía descartarse una causa orgánica, se insiste en la posibilidad de administración exógena, pero el resultado fue nulo. El padre en tratamiento con gel de testosterona sigue las recomendaciones indicadas por su médico. Se piensa incluso en un "Munchausen por poderes", aunque no se descartaba la existencia de un tumor no visible con las técnicas convencionales. Se insiste en que tenga las máximas precauciones de aislamiento tras la administración de testosterona-gel evitando cualquier contacto directo-indirecto con la paciente. Tras 15 días de seguir estrictamente las medidas indicadas se produce una clara regresión clínica y analítica de androgenización. La madre no tomaba ninguna medida especial y no presentó ningún signo aparente de virilización. *Conclusiones:* 1. La capacidad de absorción de los esteroides por la piel de un niño es superior que en el adulto. 2. Siempre hay que pensar en una causa exógena (voluntaria o accidental) ante cuadros clínicos no aclarados. 3. El síndrome de Munchausen por poderes no debe quedar nunca excluido "a priori" en estos casos.

41

PUBARQUIA PRECOZ EN UN TERATOMA QUÍSTICO DE OVARIO

J. Ferragut Martí, M. Caimari Jaume, M. Herrera Savall, J.I. Bregante Ucedo, C. Gomez Bellvert, S. Yeste González y C. Maroto García

Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Pediatría. Radiología. Cirugía Pediátrica y Anatomía Patológica. Palma de Mallorca.

Introducción: La pubarquia precoz suele asociarse a una disminución de la actividad de la 3β OH-dehidrogenasa y aumento de la C-17,20-liasa adrenales, con elevación de los Δ^5 -esteroides (17OH-pregnenolona y DHEA) y Δ^4 -esteroides (androstenediona); de ahí que se identifique con la adrenarquia. Suele ser un cuadro benigno, pero en la vida adulta estas niñas pueden presentar hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos y síndrome metabólico. Siempre hay que descartar un defecto en la esteroideogénesis suprarrenal y - sobre todo en niñas, si se acompaña de telarquia - una pubertad precoz central. Algunos tumores ováricos producen una pubertad precoz periférica, pero no suelen incluirse entre las causas de pubarquia prematura aislada.

Caso clínico: Niña de 6 años y 4 meses que consulta por presentar vello púbico desde hace 4 meses. Peso: 30,5 kg (+ 2,2 SDS). Talla: 125,4 cm (+ 1,7 SDS). Edad ósea: 10 años. Los niveles de 17OH-progesterona, androstendiona, DHEAS, testosterona, ACTH y cortisol fueron normales. La ecografía abdominal fue informada como normal. El test de ACTH fue normal. El cuadro no se modificó y los niveles hormonales siguieron normales hasta los 7 años y 4 meses, cuando se vio que los genitales tenían un aspecto atípico para la edad, con vello púbico en estadio 2 y labios mayores prominentes y de apariencia postpuberal. El clítoris era normal. No había telarquia. El he-

mograma, glucemia, urea, creatinina, triglicéridos, GOT, GPT, colesterol, calcio, fósforo, sodio, potasio y sideremia eran normales. LDH: 532 U/L. FSH: 1,3 mIU/mL. LH: indetectable. Prolactina: 12,37 ng/ml. Testosterona: 0,32 ng/mL. Progesterona: 0,28 µg/mL. Δ^4 -androstendiona: 1,18 ng/mL. DHEAS: 65,3 µg/dL. 17β -estradiol: 22,63 pg/mL. Inhibina B: < 15 pg/mL. α -fetoproteína: 4,1 ng/mL. β -hCG: < 1 mUI/mL. Enolasa neuronal: 18,9 ng/mL. Ecografía abdominal: masa quística retrovesical de 7 X 4 X 5 cm, que retrospectivamente pudo identificarse en la ecografía inicial, con tamaño de 3 mm y un área densa central. TAC abdominopélvico: teratoma quístico ovárico. RM: masa quística pélvica y en Douglas, que desplaza el útero (de 3 X 1,5 cm.) y la vejiga urinaria hacia la izquierda. El tumor se extrajo por laparoscopia, y el estudio anatomopatológico confirmó que se trataba de un teratoma quístico maduro, con contenido cutáneo (dermis, epidermis y anejos: glándulas sebáceas, folículos pilosebáceos y melanocitos), tejido nervioso, corteza ovárica y glándulas salivales.

Discusión: Este caso ilustra la necesidad de efectuar un seguimiento en los casos de pubarquia precoz. La normalidad inicial de los niveles de andrógenos adrenales pudo hacer sospechar una causa distinta a la habitual, que identifica el cuadro con la adrenarquia, aunque en estos casos se atribuye a hipersensibilidad del folículo piloso a niveles normales de andrógenos. Los teratomas ováricos suelen tener escasos síntomas hasta el momento del diagnóstico, que suele presentarse en forma de abdomen agudo o de masa abdominal. En esta niña el tumor ya estaba presente en la visita inicial, y creemos que era la causa de la pubarquia, aunque el mecanismo no está claro. El aumento de enolasa neuronal podría deberse a la presencia de tejido nervioso en la tumoración.

Conclusiones: 1. Los teratomas quísticos de ovario pueden ocasionalmente presentarse como pubarquia prematura. 2. El seguimiento de esta niña llevó al diagnóstico en fase temprana de su enfermedad. 3. El ovario puede desempeñar un cierto papel en la aparición del vello púbico. 4. Si en un caso de pubarquia precoz los niveles de andrógenos suprarrenales son normales, hay que investigar otras posibles causas. 5. La enolasa neuronal puede incorporarse al estudio inicial de la pubarquia como marcador para descartar una tumoración ovárica.

42 PUBERTAD PRECOZ CENTRAL EN AMBIENTE DOMÉSTICO CON PIENSOS COMPUESTOS

R. Martínez Bugarín, A.B. Camina Gutiérrez y F. Hermoso López
Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Pediatría. Valladolid.

Exponemos el caso de dos hermanas de 4 y 7 años diagnosticadas de pubertad precoz central en el contexto de ambiente doméstico con cría de pájaros alimentados con piensos compuestos para remarcar la posible influencia de los factores medioambientales y los disruptores endocrinos en la activación del eje hipotálamo-hipofisario.

Caso clínico 1: Niña de 4a 8m que consulta por hipertriosis desde el nacimiento y telarquia bilateral desde un año previo. AF: Abuela paterna: obesidad y DM2. AP: Sin interés. Come pollo 2-3 veces a la semana. Piensos compuestos por cría de pájaros en la misma vivienda, con una superficie de < 100m². EF: Hipertriosis étnica. Mama izquierda II. Mama derecha III.

Mucosa vaginal roja pero no estrogenizada. Somatometría: T: 106,7 cm (+ 0,5DS) P: 17,8 kg (+ 0,5DSP/T) IMC: 15,75kg/m² (Pc 25-50). MO: 7a. PPT: 152 cm. EC: Sistemático y bioquímica sanguínea dentro de la normalidad. Test de *Procrin*: LH basal 1,3 y pico de 17,7 mUI/ml; FSH basal 7,7 y pico de 31 mUI/ml; 17OHP basal 0,82 y pico a las 3 h 0,57 ng/ml. TSH 1,35 (VN 0,1-4). Androstenediona 0,18 ng/ml. Resonancia magnética nuclear craneal con contraste normal. Evolución: Se retira la fuente doméstica estrogénica. Se inicia tratamiento con análogos de LHRH. Test de *Procrin* tras 2ª inyección: LH basal 0,91 y pico de 4,79 mUI/ml; FSH basal 0,16 y pico de 1,16 mUI/ml.

Caso clínico 2: Niña de 7a 11m, hermana de la previa, que consulta para control de crecimiento. EF: Obesidad generalizada. Hipertriosis étnica. No desarrollo mamario. No vello pubiano. Somatometría: T: 125,3 cm (+ 0,1DS) P: 29,7 kg (+ 2DSP/T) IMC: 19 kg/m² (PC 75-90). MO: 10a 1m EC: Sistemático de sangre y bioquímica dentro de la normalidad. Test de *Procrin* tras 3 meses de retirar la fuente doméstica supuestamente estrogénica (pájaros y piensos compuestos): LH basal 0,21 y pico a los 180' de 7,63 mUI/ml (VN 1,4-4,1); FSH basal 1,23 y pico máximo de 11,52 mUI/ml; 17OHP basal 0,74 y pico de 1,62 ng/ml. Estrona: 27 pg/ml Evolución: Se realizan recomendaciones dietéticas. Se inicia tratamiento con LHRH.

Discusión: El mecanismo neuroendocrino responsable de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal es todavía desconocido. Durante las últimas dos décadas ha aumentado la incidencia de pubertad precoz. Se han relacionado con este hecho diversos factores medioambientales, llamados disruptores endocrinos, que producen efectos adversos en el organismo a través de la alteración en la función de su sistema endocrino. El número de disruptores endocrinos es elevado y está en continuo aumento. Las hormonas sexuales pueden actuar por vía inhalatoria de dos modos: por absorción a través de la mucosa nasal, pasando al torrente circulatorio, y a través del bulbo olfatorio activando finalmente el hipotálamo. En el caso de nuestras dos hermanas el desencadenante de la pubertad precoz central pudo ser la inhalación de disruptores presentes en los piensos compuestos existentes a nivel doméstico por la cría de pájaros, y la retirada de la fuente estrogénica fue un elemento fundamental en su evolución, ya que la niña de mayor edad presenta, después de tres meses de retirada dicha fuente, un pico de gonadotropinas patológico pero en menor medida que el de su hermana.

Conclusión: Establecer una relación causa-efecto entre los llamados disruptores endocrinos y la pubertad precoz es habitualmente difícil. Se analizan los factores medioambientales que se han implicado en este tipo de patología y se valoran los componentes de los piensos compuestos que pueden inducir dicha disfunción.

43 PUBERTAD PRECOZ MASCULINA ASOCIADA A SÍNDROME DE WILLIAMS. A PROPÓSITO DE UN CASO

A.B. Camina Gutiérrez, R. Martínez Bugarín, P. Bahillo Curieses y F. Hermoso López.

Departamento de Pediatría. Sección Endocrinología Pediátrica. C.U. de Valladolid.

El síndrome de Williams-Beuren afecta a 1/20-50.000 niños. Se caracteriza por asociar retraso mental, facies típica, hipopreci-

miento, malformaciones cardiovasculares, hipercalcemia, con conducta y desarrollo neurológico retrasado. Entre las manifestaciones endocrinológicas, la pubertad precoz es la menos habitual.

Caso clínico: Se trata de un varón, de 11 años de edad. Antecedentes familiares: Primero de una serie de dos, madre de origen hispanoamericano; Antecedentes personales: Embarazo sin incidencias, parto a las 42 semanas, somatometría al nacimiento normal. Ingreso en periodo neonatal inmediato por hiperbilirrubinemia de comienzo precoz que precisó fototerapia durante seis días. Intervenido de hernia inguinal derecha a los ocho meses de edad.: Deambulación y control de esfínteres: 14 meses y tres años respectivamente; Escolarización desde el inicio con problemas de integración que precisa apoyo, retraso psicomotriz, minusvalía del 40%. Exploración física: Facies hiposíquica con rasgos toscos, retrognatia, con arcada dentaria invertida, pabellones grandes y despegados, puente nasal plano, hipoplasia malar, filtrum de labio superior marcado, labio inferior grueso; cuello corto, musculatura corporal evidente, cifosis torácica, pies planos con hallux valgus. Peso +0,4DS/T, Talla +1,8DS, IMC 17,9kg/m². Refieren inicio de vello púbico a los 9 años y cambio de tono de voz entorno a los 10. Desarrollo genital : volumen testicular de 12 y 10cc derecho e izquierdo, pene 7-8cm, vello púbico Tanner V. Edad ósea de 14a 3 meses para 10 años 10 meses de E.C. Sistemático y bioquímica normal. Hormonas tiroideas, TSH, ACTH y cortisol normal. Test de estímulo con Procrin: FSH basal y pico normal. LH basal 4,39mUI/ml; pico 180 min 31,75 mUI/ml. 17OHP basal 1,54 ng/ml, pico 3h 1,89 ng/ml. Testosterona 2,54 ng/ml, IGF1: 1033 ng/ml (VN 137+30). RMN de Hipófisis: morfología de la glándula en "gorro de mandarín" propia de la edad prepuberal-puberal sin alteraciones significativas. Se detecta tensión arterial en valores altos (Pc 97) para su edad, por lo que se remite para estudio en consulta de cardiología y nefrología infantil. Exploración cardiológico: Frémito supraesternal, soplo sistólico III/VI eyectivo. TA en Pc 97 para E.C. Frecuencia cardiaca, respiratoria, Rx de tórax y electrocardiograma normal. Ecocardiografía: Estenosis aórtica supravalvular significativa con gradiente 27-31 mmHg. Función de ventrículo izquierdo conservada. Nefrología: Analítica sanguínea y urinaria, incluyendo renina, aldosterona y pruebas de función renal dentro de la normalidad. Se realiza ingreso para monitorización de T.A. con normalidad de la prueba. Se realiza RMN de aorta abdominal y arterias renales: arteria renal izquierda normal, arteria renal derecha con bucle arterial sugerente de estenosis leve-moderada que precisa confirmación con arteriografía renal; descartándose mediante esta prueba hipertensión arterial de origen vasculo-renal. Cariotipo con técnica de hibridación in situ, resultando 46XY con microdelección a nivel del brazo largo del cromosoma siete (región 23.q11) que incluye el gen de la elastina (ELN -) lo que confirma el diagnóstico de *síndrome de Williams-Beuren asociado a pubertad precoz*.

Discusión: Entre las alteraciones endocrinas asociadas al síndrome descrito, figuran el retraso del crecimiento, hipercalcemia transitoria y las alteraciones tiroideas entre las más frecuentes. Se conoce que el inicio de la pubertad en estos niños ocurre de forma temprana (90% de las niñas alcanzan la menarquia por debajo de 12 años y 83% de los varones muestran pubarquia Tanner III o mayor por debajo de los 12 años).

La incidencia global de este fenómeno es del 18,3%, con mayor frecuencia en el género femenino. Como causa de esta alteración se ha evidenciado una activación del eje hipotálamo-hipofisario, sin llegar a conocerse su etiología. En cuanto a la M.O., existe un brote de crecimiento puberal precoz y más rápido en ambos sexos, pero sin embargo la talla final no difiere sustancialmente de la población general y de la talla diurna

El paciente presenta un síndrome de Williams-Beuren y pubertad precoz central, de interés clínico por su escasa frecuencia en la literatura actual Serían necesarios estudios con muestras significativas de pacientes para determinar si la pubertad precoz central puede considerarse un componente del síndrome de Williams.

44

ADENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE FSH Y LH EN LA EDAD PEDIÁTRICA Y PUBERTAD PRECOZ

J.A. Nieto Cuartero, A. Pascual, L. Capote y J.M. Polo

Hospital Infantil Universitario. Endocrinología Pediátrica. Madrid.

Los adenomas hipofisarios en niños y adolescentes son excepcionales en la edad pediátrica, de aquí el interés de nuestro caso.

Motivo de consulta: varón de 10 años, con signos de pubertad precoz, pubarquia grado III, axilarquia grado 2, talla 1,51 cm, peso 45 kg, testes de 8 ml, pene 8 cm. Braza 1,57 segmento inferior 82 cm. Resto exploratorio normal AF: talla padre 1,72. Desarrollo padre 14 a. Talla madre 1,59, primera regla 12 años. 2 hermanas de 17 a. talla normal y 7 a. talla normal. AP: Embarazo 9 meses parto normal. PRN: 3,7 kg, TRN: 50 cm. DC: hemograma con vsq: normal, orina: normal, FSH: 3,6 U/L. LH: 3,3 U/L, PRL: 4.9 ng/ml, testosterona: 535 ng/dl, IGFBP-3 4,3, IGF-1: 240 ng/ml, cortisol 19 mcg/dl, ACTH 20 pg/ml, T-4 total 6,6 mcg/dl, T4 libre 1,2 ng/dl y TSH 3,3 mUI/ml. Edad ósea: 13 años. Fondo de ojo y campimetría normal. Resonancia cerebral preoperatorio: masa intraselar, sólida, con márgenes bien definidos, en el margen derecho de la glándula hipofisaria y desplaza el tallo hipofisario hacia lado izquierdo. No compresión del quiasma óptico. Es operado en Mayo del año 2000, el estudio histoquímico: Hipófisis: tejido fibroso que contiene nidos celulares cuya tipificación requiere estudio de marcadores. Estudio inmunológico: - CFAP (proteína ácida glial fibrilar): positivo en casos astrocitos reactivos.- LMA (antígeno epitelial de membrana): positivo. - CHK: (Cromogramina) positivo. - ALZ (Citoqueranina): negativo, - FSH (hormona folículo estimulante): positivo intenso,- LH (hormona luteinizante). Positivo debil. El perfil inmunohistoquímico corresponde a un adenoma hipofisario secretor de FSH, con reacción desmoplástica y encapsulación. (Dr. Capote Armas)

Evolución: Excelente tras la operación, con talla actual de 1,68 cm, peso: 46 kg, edad ósea: 14 años, sin precisar ningún tratamiento actualmente. Los estudios de resonancia nuclear magnética cerebral son normales en la actualidad, con desaparición de la masa intraselar 6 años después de la operación neuroquirúrgica.

Conclusiones: 1. Aportar un adenoma hipofisario productor de FSH y LH con pubertad precoz en la edad pediátrica, por lo

excepcional de su incidencia. 2. Reseñar la buena evolución del paciente en la actualidad.

45 PUBERTAD PRECOZ ASOCIADA A SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN. A PROPÓSITO DE UN CASO

R. Cardona Hernández, J.M. Rial Rodríguez; I. Rodríguez Rodríguez, E. Barrios González, D.S. Romero Ramírez* y R. Duque Fernández*

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Unidad de Neurología Pediátrica*. Departamento de Pediatría. Sta Cruz de Tenerife.

Introducción: El síndrome de Williams-Beuren es una entidad poco común, debido a una delección en el cromosoma 7 que característicamente asocia facies peculiar, hipocrecimiento con peso neonatal bajo, retraso mental y estenosis supravulvar aórtica. Ocasionalmente los pacientes presentan también hipercalcemia en los primeros años de vida. El trastorno se conoce también como síndrome de la cara de duende debido a los rasgos faciales típicos: boca grande con labios gruesos, raíz nasal ancha, epicantus y pabellones auriculares grandes y prominentes. Las descripciones clásicas incluyen también la presentación de pubertad retrasada.

Caso clínico: Paciente varón de 9 años, procedente de Venezuela que consulta por la existencia de palpitaciones. Aparecen en número variable al día, con cianosis peribucal, palidez, sudación y náuseas, sin relación con esfuerzos.

Antecedentes personales: Prematuridad 36 sems con peso al nacimiento de 900g (P6 -1.57 SDS). Soplo diagnosticado en el periodo neonatal. Retraso psicomotor y en la adquisición de lenguaje y habilidades sociales. Inicio del desarrollo puberal a la edad de 6 años.

Exploración física: Peso y talla en percentil 97. Facies peculiar con microcefalia, sinofridia, estrabismo convergente en ojo derecho, nariz antevertida, vello facial desarrollado y labios gruesos. Llama la atención personalidad extrovertida y muy sociable. Cardiopulmonar: RscsRs con soplo eyectivo de predominio en foco aórtico de intensidad III/VI. Abdomen normal. Genitales masculinos normoconformados Tanner V.

Exámenes complementarios:

- Hemograma: normal.
- Bioquímica: Calcio: 10.9 mg/dl, fósforo: 2.1 mg/dl.
- Cariotipo: 46 XY.
- ECG y Holter 24 horas: normal.
- Ecocardiografía: Estenosis aórtica supravulvar, válvula aórtica con regurgitación ligera, ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica y fracción de eyección normal;
- Estudio Hormonal: TSH: 2.05 μ UI/mL; Tiroxina libre: 1.03 ng/dl FSH: 10.61 mUI/ml; Testosterona total: 6.06 ng/ml ; β HCG: <2 mUI/ml; Cortisol Basal: 14.80 μ g/ml; 11-Desoxicortisol basal: 2.90 ng/ml ; 17-Hidroxiprogesterona: 2.39 ng/ml ; DHEA-S: 292.4 μ g/dl ; ACTH: 29.6 pg/ml
- Edad ósea: 16 años y medio
- RNM hipófisis: normal

Evolución: La sospecha clínica de síndrome de Williams fue confirmada mediante el hallazgo de la mutación 7q11.23 en homocigosis. Dado el estadio madurativo, no procedía tratamiento de su pubertad precoz. Dos años después, el paciente fallece súbitamente debido a una arritmia cardíaca.

Discusión: Las primeras descripciones relacionan el síndrome de Williams con pubertad retrasada, aunque se recogen en la literatura algunos casos de pubertad precoz. Las primeras referencias corresponden a Douchi et al que informaron de varios casos de pubertad precoz en pacientes mujeres afectas de síndrome de Williams. Posteriormente Cherniske et al recogieron una serie de 9 niños con síndrome de Williams afectos de pubertad precoz, de los cuales 8 alcanzaron el estadio de Tanner III antes de los 12 años de edad. En todos ellos se trató de una pubertad precoz central, siendo la secuencia del desarrollo puberal normal, y la edad ósea concordante o adelantada para la edad cronológica.

Conclusión: Aportamos un caso de pubertad precoz central en un síndrome de Williams confirmado genéticamente.

46 TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO EN PACIENTE AFECTA DE SÍNDROME BPES Y CON PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

C. González Niño, D. Yeste, M. Gussinyer y A. Carrascosa
Hospital Materno-Infantil Vall d Hebron. Endocrinología Pediátrica. Barcelona.

Introducción: BPES es el acrónimo para blefarofimosis-ptosis-epicantus inversus, y constituye un síndrome que se transmite como rasgo autosómico dominante (3q21-24, tipos 1 y 2, según la presencia o no de fallo ovárico), o aparece de forma espontánea (mutaciones del gen FOXL2). Se han descrito múltiples trastornos asociados al síndrome, entre ellos: microftalmos, nistagmus, defectos cardíacos y retardo mental; se ha asociado también a hipoplasia y agenesia hipofisiaria. El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, cuya acción antagonista ocurre por inhibición competitiva a nivel de dichos receptores; ha sido utilizado ocasionalmente y con resultados iniciales satisfactorios en el tratamiento de la pubertad precoz periférica.

Caso clínico: Niña de 5 años de edad afecta de síndrome BPES y que consulta por telarquia bilateral y pubarquia de unos meses de evolución. Patologías asociadas: comunicación interauricular, malrotación intestinal, hipoacusia neurosensorial, reflujo vesicoureteral, retardo psicomotor, nistagmus y miopía bilateral. Examen físico: peso: 15,4 kg (-1.4 DE), talla: 95 cm (-3,5 DE). Tanner: telarquia bilateral, P₂. Fenotipo característico de síndrome BPES. Exploraciones complementarias: Test LHRH: LH y FSH basales < 0.1 UI/L, pico: 0.8 UI/L y < 0.1 UI/L, respectivamente. Andrógenos suprarrenales normales. Estradiol: 21.6 pg/ml. Ecografía pélvica: longitud uterina 32 mm, presencia de línea endometrial; ovarios asimétricos voluminosos de 5 cm. de diámetro con folículos prominentes. RMN pélvica: útero puberal; ovarios multiquísticos. Subunidad beta hCG, α -microglobulina y CA-125 normales; la alfafetoproteína se halla discretamente elevada. Edad ósea: 2^{6/12} años. Serie esquelética: normal. Gammagrafía ósea: no pone de manifiesto lesiones de displasia fibrosa. A los 5 meses de seguimiento se aprecia involución espontánea de tejido mamario. Sin embargo, un año después (6^{6/12} años) reinicia desarrollo mamario. Ecografía pélvica: persistencia de morfología uterina puberal, ovarios aumentados de tamaño y con folículos prominentes. Estradiol: 25,6 pg/ml. Edad ósea: 7 años. Se inicia tratamiento con tamoxifeno (10 mg/día), tras

ser autorizado como uso compasivo. Se ha continuado el tratamiento hasta la edad de 10 años, manteniendo la regresión de la telarquia. No ha presentado episodios de sangrado vaginal. La edad ósea en este momento es de 8^{10/12} años. Las cifras de estradiol han oscilado entre 55,3 y 182 pg/ml. Se han efectuado controles periódicos de DMO y bioquímica con resultados normales.

Comentarios: En nuestra paciente la pubertad precoz periférica podría atribuirse a la secreción autónoma de estradiol por los quistes ováricos, situación no reportada en la literatura hasta la actualidad, ya que este síndrome se describió asociado a hipogonadismo. El tamoxifeno ha demostrado ser de utilidad en la detención de las características sexuales secundarias, y ha evitado la aceleración de la edad ósea. No se han observado efectos adversos asociados al tratamiento.

47

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA ISOSEXUAL Y DISRUPTORES ENDOCRINOS

J.I. Suárez Tomás, I. Riaño Galán, J.J. Díaz Martín, M.E. Suárez Menéndez, N. Olea* y A. Tardón**

Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés. *Laboratorio Investigaciones Médicas. Hospital Clínico. Universidad de Granada. **Universidad de Oviedo. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Avilés.

Introducción: La pubertad precoz periférica es una entidad infrecuente que se debe a estímulo hormonal independiente de las gonadotropinas. En las niñas, con pubertad precoz periférica isosexual hay que hacer diagnóstico diferencial entre quiste funcional ovárico, tumores ováricos productores de estrógenos y el Síndrome de McCune-Albright. Asimismo, habrá que prestar especial atención a la aplicación de diversos productos cosméticos.

Caso clínico: Se trata de una niña de 7 años y 6 meses que es enviada a la Consulta de Endocrinología Pediátrica para descartar pubertad precoz por haber presentado una semana antes emisión de sangre por vagina con flujo abundante. La madre refiere inicio rápido de signos puberales en los últimos 2 meses.

Antecedentes familiares: Madre 40 años, mide 162 cm y tuvo la menarquia a los 13 años y medio. Padre, 38 años, mide 180 cm. Abuelo materno, diabetes tipo 2. Bocio en rama materna. Una tía está afectada de hipertiroidismo.

Antecedentes personales: Embarazo sin incidencias. Nace a las 36 semanas de gestación por vía vaginal con peso de 2.660 gr y 49 cm de longitud. Desarrollo psicomotor y vacunaciones correctas. Intervenida de hernia inguinal y umbilical.

Exploración física: Desarrollo puberal femenino S3, P2, A2 de Tanner, con hiperpigmentación de labios mayores. Mancha café con leche amplia en brazo y parrilla costal izda con bordes geográficos. Peso 29 kg. (+ 0,92 DE). Talla 130 cm. (+ 1,36 DE).

Exámenes complementarios:

- Estradiol 21,2 pg/mL. Test de estímulo con Leuprorelina acetato: FSH (basal) 0,2 U/L, pico a las 3 horas: FSH 1,8 U/L; LH (basal) 0,1 U/L pico a las 3 horas: LH 0,6 U/L.
- Marcadores tumorales: CEA 2,4 ng/mL, β -HCG < 0,1 UI/L.
- DHEA-S 0,31 μ g/mL.
- Edad ósea: 8 años 10 meses (según atlas de Greulich y Pyle)

- Ecografía pélvica: útero de 4,5 cm de longitud con línea endometrial visible. Ovario dcho de 3,2 cc con un quiste de 4 cm de diámetro y varios de 1 cm de diámetro. Ovario izdo 3 cc con quistes foliculares en su interior.

- RMN de abdomen: glándulas suprarrenales normales. En ovario dcho masa quística de 1,8 cm de diámetro (un mes después de la eco descrita).

- Estudio radiológico de huesos largos, pelvis y lateral de cráneo: sin hallazgos salvo pequeña lesión en tercio distal lateral de fémur izdo compatible con fibroma no osificante.

Comentarios: La respuesta al test de estímulo con análogos es prepuberal por lo que se trata de una pubertad precoz isosexual periférica, es decir no dependiente de gonadotropinas. Por la mancha café con leche se realiza el estudio radiológico para descartar el Síndrome de McCune-Albright. Profundizando en la anamnesis, la madre refiere que desde hace 18 meses, le aplican una crema decolorante con filtro solar hidratante, cuyo contenido incluye metil, propil, etil y butil parabenos. Al suspender la crema, se constata clara regresión progresiva de los caracteres sexuales secundarios (S2). Asimismo el quiste de ovario disminuye de tamaño (de 4 a 1,8 cm en un mes). No se producen nuevos sangrados vaginales, permaneciendo toda la analítica en niveles prepuberales. Se realiza análisis de parabenos en grasa subcutánea. Los parabenos presentan actividad estrogénica débil uniéndose en distintos grados a receptores estrogénicos. Se les atribuyen efectos uterotróficos. Su efecto no es dosis dependiente y depende del momento de exposición de modo similar a otros muchos disruptores endocrinos. La difusión alarmante de sustancias con dichos efectos en el medio ambiente podría llevar a un incremento de esta y otras patologías en el ser humano.

48

PUBERTAD PRECOZ SECUNDARIA A HAMARTOMA HIPOTALÁMICO. RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO Y SEGUIMIENTO HASTA TALLA FINAL

E. Artola Aizalde, G. Unanue Tejera, N. García de Andoin, J. Landa May e Y. Albisu Andrade

Hospital Mendaró. Hospital Donostia. Pediatría. Gipuzkoa.

Objetivo: Estudio prospectivo (12 años) de la respuesta a los agonistas Gn RH, en un caso de pubertad precoz debida a hamartoma hipotalámico del *tuber cinereum*. Evolución de su maduración y repercusión sobre la talla final.

Caso clínico: Niña de 23 meses de edad remitida para estudio por vello pubiano de 5 meses de evolución. Refiere aumento de peso y talla en los últimos seis meses. Antecedentes: Hija única de padres sanos, sin historia familiar de pubertad precoz. No antecedentes endocrinos previos. Peso al nacer: 3.000g, Talla: 48 cm.

Exploración: Edad: 23 meses. P: 16.200g (p > 97), T: 91,5 cm (p > 97, DS: + 2,1). Estadio puberal: Mamas: 3. Vello pubiano: P-2. Resto sin hallazgos.

Exámenes complementarios: Test de LH-RH: FSH basal: 8 UI/L pico: 20 UI/L. LH basal: 2 UI/L pico: 36 UI/L. Estradiol : 36 PG/ML . Edad ósea: 4 años

RNM: Masa redondeada homogénea, bien definida de 10 mm de diámetro, en línea media, en contacto con *tuber cinereum*. Isointensa en T1 y T2, sin captación de gadolinio. No efecto de masa sobre quiasma óptico, suelo de III ventrículo, ni tronco encefálico. Ecografía ovárica y uterina: puberal

Tratamiento: Se inicia tratamiento con Decapeptyl® 3,75mg (dosis 80 mg/kg/28 días). Tras tres dosis se repite test LH-RH obteniendo respuesta prepuberal. Al año de tratamiento se objetiva regresión de los caracteres sexuales secundarios y un enlentecimiento de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea. Las RNM seriadas a lo largo de los doce años no han presentado variaciones. Se suspende tratamiento con una edad cronológica de 10,5 años y una edad ósea de 11,5 años. Posteriormente presenta un desarrollo puberal normal y menarquia al año de la suspensión del tratamiento. Último control a la edad cronológica de 14,5 años y edad ósea de 15,5 años. Peso: 62, 400 kg (p 90). Talla: 156 cm (p 25-50) Talla diana familiar: 154 cm.

Evolución:

Edad (años)	Talla (cm.)	E.O. (años)	Estadio puberal	RNM (diámetro)
1 a. 11/12	91,5 (+2,1 DS)	4	M3-P2	Masa 10mm
3 a.	100,8 (+1,8 DS)	4,5	M2, P1	Sin cambios
6 a. 6/12	122,2 (+1,2 DS)	7,5	M1 P1	Sin cambios
8 a. 3/12	132,7 (+1,1 DS)	9,5	M1 P1	Sin cambios
10 a. 6/12	142,2 (+0,8 DS)	11,5-12	M1 P1	Sin cambios
14 a.6/12	156,1 (-0,9 DS)	15,5	M4 P4 A1	Sin cambios

Conclusiones: La excelente respuesta a los agonistas de Gn RH de larga duración, tanto sobre el desarrollo madurativo como sobre la preservación de su potencial genético de la talla, hace que los agonistas Gn RH sean la primera propuesta terapéutica de la pubertad precoz secundaria a hamartoma hipotalámico.

49
SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LA ENFERMEDAD DE ADDISON

S. Berrade Zubiri, M. Oyarzabal, M. Chueca, M. Garatea, E. Guembero, M. Aizpun y M. Aliaga
Hospital Virgen del Camino. Pediatría. Pamplona. Navarra.

La enfermedad de Addison es una rara enfermedad que conlleva un conjunto de síntomas causados por la destrucción, de predominio autoinmune, en la corteza suprarrenal. Esta se produce lentamente, originando síntomas inespecíficos y de modo insidioso. Por tanto es fácil comprender que su diagnóstico se haga tardíamente y con frecuencia sospechando otra patología.

Presentamos el caso clínico de una niña de 12 años de edad que durante varios meses sufrió progresivo deterioro general y repetidas consultas médicas. Antecedentes de atopía. Manifestaba fatiga general, estado de ánimo depresivo (que no mejoraba pese a tratamiento con ansiolíticos) y pérdida de peso por lo que fue enviada en último término a psiquiatría etiquetada de anorexia y depresión. Ninguno de los médicos consultados hallaron causa orgánica.

Acude a urgencias por cuadro de dolor abdominal. La ecografía no descartó apendicitis. Se sospechó enfermedad de Addison en el Servicio de Urgencias por la hiperpigmentación muy llamativa, sobre todo en zonas de rascado. Asociaba astenia muy intensa e hipotensión. En la analítica destacaba una hipoglucemia, hiponatremia y acidosis metabólica. Se inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona con una mejoría espectacular en pocos días de los síntomas físicos y psíquicos. Se confirmó el diagnóstico por los niveles hormonales de cor-

tisol bajos, ACTH claramente elevada, y positividad de anticuerpos anticápsula suprarrenal y antitiroideos. El resto de autoanticuerpos estudiados han sido negativos.

Se etiqueta de S. Poliglandular autoinmune tipo II (S de Schmidt).

Conclusiones: 1. La enfermedad de Addison es muy rara, siendo más fácilmente sospechada en los casos familiares. 2. Llamamos la atención sobre la vaguedad de los síntomas, que origina con frecuencia erróneo enfoque diagnóstico y derivación a psiquiatría. 3. Destacamos el acierto diagnóstico, pues el tratamiento quirúrgico de apendicitis hubiera conducido a una situación de grave riesgo vital.

50
HIPOALDOSTERONISMO CONGÉNITO PRIMARIO ASOCIADO A MUTACIONES EN EL GEN CYP11B2

G. Bueno Lozano, B. Ezquieta*, F. Ramos, F. Esteva, J.M. Garagorri y J.M. Pérez-González

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. *Hospital Gregorio Marañón. Pediatría. *Laboratorio de Genética. Zaragoza.

El hipoadosteronismo congénito primario es un defecto selectivo poco frecuente de la biosíntesis de la aldosterona. Viene determinado por mutaciones en el gen CYP11B2, situado en el brazo largo del cromosoma 8. Debe ser sospechado ante todo recién nacido/lactante con retraso pondoestatural y cuadro de pérdida salina. Los hallazgos de laboratorio más constantes son: hiperpotasemia, hiponatremia y acidosis metabólica. Desde un punto de vista hormonal, cursa con actividad de renina plasmática elevada y cifras inapropiadamente bajas de aldosterona, en presencia de normalidad en la vía glucocorticoidea.

Caso clínico: Recién nacido varón, segundo hijo de padres no consanguíneos sanos, producto de gestación de 38 semanas con peso al nacimiento de 2930 g. Ingresa en unidad neonatal al décimo día de vida por presentar rechazo al alimento y pérdida de peso de un 10% respecto al de nacimiento, a pesar de haber iniciado lactancia artificial cuatro días antes. En la exploración física llama la atención su hipotonía y una situación de deshidratación moderada con tensión arterial adecuada para su edad (94/54 mmHg), frecuencia cardiaca de 132 latidos por minuto y respiratoria de 40 respiraciones por minuto. Los genitales eran masculinos y normoconfigurados y no se evidenciaban signos de virilización ni de macrogenitosomía. Los principales datos analíticos se reflejan en la siguiente tabla:

	Paciente	Rango normal
Sodio en plasma	122 mEq/L	135-145
Potasio en plasma	7,2 mEq/L	2,5-5,5
pH en sangre	7,4	7,35-7,45
pH urinario	5,5	4,5-8,0
CO3H- sangre	16 mmol/L	15-23
ACTH	25 pg/mL	5-46
Cortisol	16 µg/dL	5-25
17-OH-Progesterona	3,1 ng/mL	2,3-10
11-Desoxicortisol	25 ng/mL	5,9-38,3
Androstenediona	2,8 ng/mL	0,2-2,9
Testosterona	0,2 ng/mL	0,2-3,2
Renina	142 ng/mL/h	2,6-24
Aldosterona	186 pg/mL	238-1249

Se procede a la corrección del equilibrio electrolítico mediante fluidoterapia intravenosa, con necesidades de sodio de hasta 8 mEq/kg/día para mantener natremias entre 125-129 mEq/L. Una vez corregida la deshidratación y conocidos los resultados hormonales, se inicia tratamiento con 9- α fluorhidrocortisona (0,15 mg/día) y suplementación oral de ClNa a 3 g/día. A las 48 horas de iniciar el tratamiento hormonal, se normaliza la natremia, permaneciendo el potasio entre 6 y 6,5 mEq/L. Las pruebas de función e imagen renales fueron normales. Antes de iniciar el tratamiento hormonal, se extraen nuevas muestras para el estudio completo de la vía metabólica de la biosíntesis de la aldosterona así como para el estudio de ADN de las posibles mutaciones en el gen de la Aldosterona Sintetasa (CYP11B2).

Estudio genético: Dicho estudio se realizó mediante PCR y secuenciación directa de exones, límites intrón/exón y región promotora. Se identificaron tres alteraciones de interés, cambios de aminoácido en homocigosis: E198D, V386A y R173K.

Comentario final: Los dos últimas alteraciones se reconocen actualmente como polimorfismos pero la primera E198D mostró, en el estudio in vitro de Portrat et al (1998) actividad enzimática reducida. En el trabajo mencionado se describen dos pacientes gemelos con hipoaldosteronismo aislado que presentaban un genotipo idéntico a este caso.

51

DELECCIÓN DE GENES CONTIGUOS Xp, 21: GEN DAX-1, GEN DMD, GEN GK

I. Tarazona Casany¹, M. Ardid², J. Pantoja², F. Moreno³, C. Carles³, V. Albiach³, J.J. Alcon⁴ y F. Martínez⁵

¹Hospital General de Castellón. ²Hospital La Plana (Villarreal). ³Unidad de Endocrinología Pediátrica Hospital Infantil La Fe (Valencia). ⁴Hospital General de Valencia. ⁵Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal La Fe (Valencia). Pediatría. Castellón.

Introducción: Es una patología infrecuente. Se produce debido a la pérdida conjunta de genes situados en la región cromosómica Xp21. La delección del gen Dax -1 supone hipoplasia suprarrenal, e hipogonadismo hipogonadotropo; la del gen DMD, distrofia muscular de Duchenne y la delección de glicerol quinasa, alteraciones metabólicas características.

Caso clínico: Varón de 12 días de vida, hijo de padres sanos, fruto de una primera gestación. Embarazo sin patología. Parto vacuum. Apgar 9/10. Presenta cuadro de vómitos, pérdida de peso, deterioro del estado general. A la exploración destaca aspecto desnutrido, mal estado general con signos de deshidratación, genitales masculinos normales. Exploraciones complementarias: Na 121meq/l, K 8 mEq/l, Urea 50 mg/dl, Cr 0,88 mg/dl. Glucosa 35mg/dl Ph 7,46 PCO224 PO255 BI 17 EB-4. Corresponden a cuadro de deshidratación hiponatrémica con hiperpotasemia, hipoglucemia, sin acidosis metabólica. Estudios posteriores, \uparrow ACTH 807pg/ml (16-106) \downarrow Cortisol 1 mg/dl (0-12) \uparrow Renina 563 pg/ml (5-38) \downarrow Aldosterona 7,4 pg/ml (200-1280) 17OHP 4,7 ng/ml (2,3-18,9) SDHEA < 300 ng/ml (90-2100) Ac anticápsula suprarrenales negativos ECO abdominal: Suprarrenales atróficas pequeñas e hiperecóticas. Todo ello sugestivo de insuficiencia suprarrenal aguda, por hipoplasia suprarrenal. Se estableció TTO con hidroaltesona 15mg/m²/día, fluorhidrocortisona 100 mcg/día y suplementos de CLNa, con buena respuesta inicial al tratamiento. En el se-

guimiento se objetiva pseudohipertrigliceridemia 735 mg/dl (50-165). Se cuantifica glicerol en suero y orina presentando cifras muy elevadas. Ello traducía la presencia de déficit de glicerol-quinasa. Ha presentado múltiples episodios de vómitos incoercibles, letárgia con acidosis metabólica, en ayunos prolongados, probablemente relacionado con aumento de glicerol.

Durante el control evolutivo se detecta retraso en el desarrollo psicomotor: adquisición progresiva de signos de distrofia muscular de Duchenne. Exploraciones complementarias: CPK 9176 UI/l (50-195) LDH 1254 UI/l (230-460) Aldolasa 130U/l (2-7,6) GOT 195UI/l GPT 230UI/l. EMG: Signos de miopatía. Se realiza estudio genético: Presenta una delección en Xp21 entre 3 y 9 megabases, habiéndose perdido los genes, responsables de hipoplasia adrenal congénita (DAX 1), distrofia muscular de Duchenne (DMD) y déficit de glicerol-quinasa (GK).

En el momento actual tiene 7 años, peso P97, talla P3. Facies peculiar frente prominente cara de reloj de arena, portador de lentes correctoras por astigmatismo, filtrum largo, boca hacia abajo. Signos miopáticos de DMD. Retraso mental.

Conclusiones: La delección de genes contiguos Xp21 es una patología excepcional. Debuta como insuficiencia suprarrenal, crisis pierde sal acompañada de alteraciones metabólicas por déficit de glicerol -quinasa desarrollo posterior de enfermedad de Duchenne. Asocia rasgos dismórficos faciales característicos. El estudio genético confirma la sospecha diagnóstica. Requiere seguimiento multidisciplinar.

52

GENITALES AMBIGUOS COMO SIGNO GUÍA EN UN CASO DE DÉFICIT DE LA P450 OXIDORREDUCTASA (SÍNDROME DE ANTLEY-BIXLER)

R. Corripio, M. Vilà, R. Nosàs, E. Gabau* y J. Rivera

Unidad Endocrinología Pediátrica. *Unidad Genética. Servicio Pediatría. Hospital Sabadell.

Introducción: El síndrome de Antley-Bixler agrupa un conjunto de enfermedades congénitas raras que incluyen craneosinostosis, dismorfia craneofacial, alteraciones esqueléticas, contracturas articulares y en algunos casos cardiopatía, anomalías renales y genitales. El déficit de la citocromo p450 oxidoreductasa es un trastorno de la esteroidogénesis con un espectro clínico muy amplio, siendo el síndrome de Antley-Bixler el extremo más severo.

Caso clínico: Paciente que en la semana 20 de gestación se detecta ambigüedad genital que se confirma al nacer a las 37s. Cariotipo 46XY. No medicación materna. Exploración al nacer: Peso 2.450gr, longitud 49,5cm, perímetro craneal 32,5cm. Nariz bulbosa. Hipoplasia cuerpos cavernosos. Estructura labio-escrotal. Gónadas palpables en canal inguinal. Meato uretral en rafe medio. Resto normal. Ecografía abdominal normal. La analítica a las 6 horas de vida mostró un aumento de precursores androgénicos con andrógenos bajos. El test de HCG mostró una respuesta escasa de testosterona con relación testosterona/dihidrotestosterona normal. La inhibina b fue normal. Se realizó prueba terapéutica con testosterona respondiendo clínicamente con aumento en los cuerpos cavernosos. En las analíticas de control se evidenció aumento de lanosterol con 7-dehidrocolesterol normal; aumento de ACTH, LH,

17OH-progesterona y 17OH-pregnenolona con andrógenos y colesterol bajo, lo que sugirió un déficit de la citocromo p450 oxidorreductasa. A los 4 meses de edad se constató trigonocéfala por craneosinostosis. El test de ACTH con un microgramo mostró una respuesta insuficiente del cortisol por lo que se inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. El estudio del gen de la p450 oxidorreductasa (POR) está pendiente.

Comentarios: 1. La clínica de nuestro paciente coincide con una deficiencia moderada de la citocromo p450 oxidorreductasa, dado que las anomalías craneofaciales y esqueléticas eran poco evidentes al nacer. 2. En el déficit del POR los genitales ambiguos pueden ser la única manifestación inicial. Se transmite de forma autosómica recesiva lo que implica un riesgo de recurrencia del 25%.

Edad	7 horas	20 días (test HCG)	1mes y 10 d	3m y 3s (test ACTH 1micrgr)	5 meses
Testosterona (ng/mL) (0,12-0,21)	3,84	2,03	2,21	0,54	
Dihidrotestosterona (ng/mL) (0,03-0,2)	0,37	0,14	0,13		
17OHpregnenolona (ng/mL) (0,14-9,02)	31,8		10,43		
17OHprogesterona (ng/mL) (0,1-1,4)	374	57,3	31,3	82,5 (VH)	
FSH/LH (U/L)	0,31/<0,1		2,23/3,64	2,03/29,25	
DHEA-S (mcgr/mL) (0,33-2,8)	1,7		0,2	<0,05	
A4androstendiona (ng/mL) (0,5-3)	0,89	0,17	0,26	0,24	
ACTH (pg/mL)(0-46)	319		145	533	
Cortisol (mcgr/dL) (7-25)	10,7	12,2	13,8	11	10,48
Colesterol total (150-200) (mg/dL)			79	107	
Na/K mEq/L	138/5,3		140/5,4	140/5,8	

53

FORMA TARDÍA DE PRESENTACIÓN DEL DÉFICIT DE 11- μ -HIDROXILASA DEBIDO A LA MUTACIÓN M88I EN EL GEN CYP11B1

P. Cabanas Rodríguez, L. Loidi², L. Castro-Feijóo¹, J. Barreiro¹, C. Quinteiro², F. Dominguez² y M. Pombo¹

¹Complejo Universitario de Santiago de Compostela. USC. ²Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. ¹Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. ²Unidad de Medicina Molecular. Santiago de Compostela.

Introducción: El déficit de 11- β -Hidroxilasa (11 β OH), debida a una alteración en el gen CYP11B1 (cromosoma 8q24.3), es causa de un 3-8% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita, y produce déficit de cortisol y aumento de andrógenos y esteroides precursores (11-desoxicortisol y desoxicorticosterona). Las formas no clásicas de este déficit son excepcionales, y se caracterizan por hiperandrogenismo y en ocasiones, únicamente por hipertensión arterial. Así, podemos decir que la expresión clínica de este déficit no difiere del déficit de 21-OH salvo en el acúmulo adicional de 11-desoixsteroides, que puede ocasionar, hasta en un tercio de los pacientes con hiperten-

sión arterial, una hipertrofia ventricular izquierda, con o sin retinopatía o accidentes cerebrovasculares. El déficit de 11 β OH se debe a mutaciones puntuales, la mayoría en los exones 6, 7 y 8, en las regiones que codifican un dominio específico de la enzima. Dada la baja frecuencia de esta patología, todavía es pronto para considerar la existencia de una relación genotipo-fenotipo en este déficit. Y aunque los pacientes con un déficit clásico han perdido completamente la actividad enzimática, estos difieren significativamente en la gravedad y signos de la enfermedad. Del mismo modo, es muy difícil encontrar relación genotipo-fenotipo en las formas tardías, y a diferencia del déficit de 21-OH, las formas no clásicas del déficit de 11 β OH son extremadamente raras.

Metodología: Detección de mutaciones en el gen de la 11 β OH mediante secuenciación de cada uno de los nueve exones del gen junto con las zonas de corte y empalme del ARNm.

Caso clínico: Paciente varón, remitido por primera vez a los 9 años y 7 meses por haber presentado una pubertad precoz y ginecomastia derecha, con aumento en la velocidad de crecimiento, acné y cambio en la voz. Refieren inicio de la pubarquia antes de los 9 años y macrogenitosomía desde el nacimiento. No antecedentes familiares ni personales. En la exploración se evidencian signos de desarrollo sexual: acné, vello pubiano E3, testes simétricos con volumen correspondiente a 6-8 ml. Estadio Tanner 3. No manchas cutáneas. Tensión arterial normal. Resto de la exploración física dentro de la normalidad. Exploraciones complementarias: edad ósea adelantada 3 años y medio. 17OHP basal: 7,25 ng/ml; 11-desoxicortisol basal: 39,60 ng/ml; androstendiona: 5,6 ng/ml; Test de ACTH: 17OHP pico: 7,58 ng/ml, 11-desoxicortisol pico: 46,80 ng/ml; Test de GnRH: FSH basal: 2,7 y FSH pico: 53,7 mU/ml, LH basal: 1,6 y LH pico: 17,5 mU/ml. Ecografía abdominal: sin hallazgos patológicos. *Estudio molecular:* se observa la mutación M88I en el alelo materno del exón 2, el polimorfismo D82 en un alelo del exón 2 y la "mutación" C494F en homocigosis en el exón 9. Tras una reevaluación posterior se observó la mutación R384Q en el alelo paterno. El paciente recibió tratamiento con hidrocortisona y triptorelina. Talla diana: 173,85 cm. Talla final: 166,3 cm. Peso: 59 kg.

Comentarios: Hemos descrito uno de los pocos casos existentes en la literatura de una forma no clásica o tardía de HSC por déficit de 11 β OH. Hasta la fecha, más de 20 mutaciones han sido descritas en el gen CYP11B1 en relación a formas clásicas de este déficit enzimático. Hemos encontrado una mutación no descrita (M88I), la cual hallada en homocigosis en el codón 88 del exón 2 (ATG>ATA) provoca un cambio del aminoácido Metionina en posición 88 por una Isoleucina. Dado que la mutación R384Q en el alelo paterno abole la actividad enzimática de la 11 β OH, la mutación M88I debe corresponder a una mutación leve/moderada, y no debe suprimir completamente su actividad, aunque se deberán realizar estudios "in vitro" para determinar esto. El estudio de Southern blot puede descartar la presencia de un gen quimérico CYP11B2-CYP11B1. Debemos prestar atención a esta forma tardía de presentación, que en ocasiones pueden cursar únicamente con una pubarquia adelantada, pubertad precoz o incluso únicamente como una HTA aislada, ya que la repercusión a largo plazo por la elevación plasmática de los andrógenos es equiparable a las formas no clásicas del déficit de 21-OH.

54

DETECCIÓN DE DELECCIONES/CONVERSIONES EN PACIENTES CON DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA MEDIANTE LA TÉCNICA DE MLPA

L.F. Magano Casero, P. Lapunzina, E. Caro, P. Arias, I. Incera y R. Gracia

Hospital Universitario La Paz. Endocrinología. Bioquímica. Madrid.

El déficit de 21 hidroxilasa (21OH) es la forma más frecuente de Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC), 95% de los casos. Aproximadamente un 20-30% de las mutaciones del gen CYP21B, causante del déficit de 21OH, son Delecciones/Conversiones.

El estudio de estas Delecciones/Conversiones normalmente se ha venido haciendo mediante Southern Blot, técnica larga y laboriosa.

La nueva técnica de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), más rápida y sencilla, nos permite hacer el estudio, en un mismo experimento, de las delecciones y/o conversiones del gen CYP21B, su pseudogen (CYP21P) y otros genes de la región 6q21,3 (C4A, C4B, TNXB, TNXA y CREBL1).

El estudio de la región cromosómica 6q21,3 (P050), mediante MLPA, incluye 6 sondas de los exones 1, 3, 4, 6, 8 y 10 del gen CYP21B, 2 del pseudogen (CYP21P), 3 de TNXB, 1 de C4A, 1 de C4B y 1 de CREBL1, además de sondas control en otros cromosomas.

En este trabajo presentamos el estudio mediante MLPA de alguno de los pacientes remitidos a nuestro laboratorio por sospecha clínica de HSC.

Según esta técnica hemos podido detectar:

- Delecciones de los dos alelos de CYP21B.
- Delecciones parciales de CYP21B.
- Duplicaciones y delecciones del pseudogen (CYP21P) y de C4A.

55

ESTUDIO DEL DESARROLLO PUBERAL Y TALLA ADULTA FINAL EN LA PUBARQUIA PREMATURA Y SU RELACIÓN CON EL PESO AL NACER

P. Flores Pérez, M.P. Gutiérrez Díez, P. Donado Palencia, L. Martínez-Bernat y T. Alarcón Alacio

Hospital Universitario de Getafe. Pediatría. Getafe. Madrid.

Introducción: La pubarquia se considera prematura cuando aparece antes de los 8 años de edad en las niñas y de los 9 años en los niños. Suele tratarse de un hecho aislado que no parece tener efectos adversos sobre la talla adulta o el desarrollo puberal, excepto en las niñas con antecedentes de bajo peso al nacer. Se considera, en estos casos, que la adrenarquia precoz es consecuencia de la "reprogramación fetal" de las rutas endocrinas para la adaptación a un ambiente adverso intrauterino.

Material y métodos: Se revisaron las historias clínicas de 89 niñas seguidas en la consulta de Endocrinología Infantil por presentar pubarquia precoz secundaria a adrenarquia pronunciada, excluyéndose otras causas menos frecuentes. De cada paciente se recogieron sus antecedentes perinatales y su edad cronológica al inicio de la pubarquia y de cada estadio del desarrollo puberal, así como la edad ósea, talla y peso en cada etapa. También se recogieron la talla paterna

y materna y la edad de la menarquia materna. Los resultados se expresaron según sus medias y desviaciones estándar (DE).

Resultados: Seis pacientes del total (6,75%) tenían el antecedente de bajo peso al nacer. En el grupo total, la edad cronológica de inicio de la pubarquia fue de $7,10 \pm 1,43$ años, con una edad ósea de $8,09 \pm 1,83$ años. La edad de inicio puberal fue de $9,71 \pm 1,05$ años y la de la menarquia de $13,08 \pm 0,96$ años, edad media similar a la materna ($12,13 \pm 1,40$ años) y a la de la población general ($12,3 \pm 0,7$ años). No se observaron diferencias significativas entre el peso al nacimiento y la edad de presentación de la pubarquia ($r = -0,04$), telarquia ($r = -0,20$) o menarquia ($r = -0,35$). Tampoco se observó tendencia a un desarrollo puberal más rápido (diferencia entre edad pubarquia y edad menarquia) en las niñas con historia de crecimiento intrauterino retardado. Al analizar los parámetros auxológicos, se observó una correlación positiva entre la talla, el IMC y el peso al nacimiento, mantenida durante todo el desarrollo puberal. La velocidad de crecimiento de las niñas pequeñas para su edad gestacional, como promedio, es siempre la más baja.

Discusión: Aunque la mayoría de las niñas con adrenarquia prematura sufren una aceleración del crecimiento en el momento del diagnóstico y presentan una edad ósea ligeramente adelantada, la mayoría no tienen riesgo de talla baja adulta. Es interesante constatar que, en el momento de aparición de la pubarquia muchas de ellas presentan una altura superior a la que les correspondería por edad. Son pacientes de riesgo aquellas que muestran un *tempo puberal* acelerado, signos de una rápida aceleración esquelética o una predicción de talla final por debajo de 2 DS de su talla genética diurna o menor de 150 cm. Recientemente se ha identificado otro grupo de riesgo para alcanzar una talla significativamente menor formado por las niñas con bajo peso al nacer. En este grupo se ha descrito un acortamiento del periodo transcurrido entre la pubarquia y el final del desarrollo puberal, considerándolo el factor más limitante del crecimiento. En nuestro trabajo, no se objetivó un desarrollo puberal más rápido entre las niñas con retraso del crecimiento intrauterino pero sí una talla final más baja. Respecto al inicio y desarrollo de la pubertad se considera, tradicionalmente, independiente de la edad la aparición de la pubarquia. Sin embargo, en niñas postpúberes con historia de adrenarquia prematura se han encontrado porcentajes elevados de hirsutismo, oligomenorrea e hiperandrogenismo ovárico funcional, sobre todo entre aquellas con bajo peso al nacer. No está claro si la aberración primaria de estas niñas reside en las gónadas o se debe a una estimulación crónica androgénica de los ovarios por los andrógenos adrenales.

Conclusiones: Quedan aun muchos puntos que aclarar sobre las causas y consecuencias de la pubarquia prematura considerada, en general, como una condición benigna de la infancia. No parece tener efectos adversos sobre el inicio de la pubertad o sobre la talla final. Por otro lado, aun no está aclarado el papel del crecimiento fetal en la secuencia de alteraciones endocrinológicas asociadas. Píase considerarse que la adrenarquia precoz forma parte del espectro de anomalías metabólicas en la vida adulta de los niños nacidos pequeños para su edad gestacional.

56

PSEUDOPUBERTAD PRECOZ ACTH-DEPENDIENTE EN LACTANTE CON MUTACIÓN DEL GEN DAX-1C. González Niño¹, D. Yeste¹, G. Pérez de Nancrales², L. Castaño², M. Gussinyer¹ y A. Carrascosa¹.¹Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. ²Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. Endocrinología Pediátrica. Barcelona.

Introducción: La expresión del gen DAX-1 (Xp21) está implicada en el desarrollo y diferenciación del eje hipotálamo-hipofisogonadal y suprarrenal e interviene como un regulador negativo de la esteroidogénesis suprarrenal. Las mutaciones del gen determinan hipoplasia suprarrenal congénita e hipogonadismo hipogonadotropo. Su expresividad clínica es variable, siendo habitual su presentación en el período neonatal en forma de insuficiencia suprarrenal grave. Se ha descrito en el lactante asociada a pubertad precoz periférica, aunque puede debutar en edades más tardías como enfermedad de Addison y/o retardo puberal.

Caso clínico: Lactante varón de 9 meses remitido para estudio de macrogenitosomía y vello pubiano. Diagnosticado en otro centro de insuficiencia suprarrenal al mes de vida por presentar deshidratación grave, hiponatremia e hiperpigmentación de piel y genitales. Desde entonces en tratamiento con hidrocortisona y fluorhidrocortisona. Presenta frecuentes descompensaciones (vómitos y deshidratación) coincidiendo con episodios infecciosos. Examen físico: peso: 8.0 kg (-1.1 DE), longitud: 71 cm (-1.0 DE). Genitales hiperpigmentados, pene hipertrofico de 5 cm de longitud. Testes 2cc/2cc. Exploraciones complementarias: Analítica hormonal: ACTH: < 10 pg/ml; cortisol: 20.2 µg/dl; 17-OH-progesterona: 33,4 ng/dl; DHEA-S: < 5 µg/dl; androstendiona: 35,6 ng/dl; testosterona: 235,3 ng/dl; FSH: 1,07 U/L; LH: 1,11 U/L. Test LHRH: pico FSH: 2,16 U/L; pico LH: 5,57 U/L. Ecografía suprarrenal: no se identifica suprarrenal izquierda; riñón izquierdo torácico; suprarrenal y riñón derechos normales. Ecografía abdominal: normal. Gammagrafía suprarrenal con I¹³¹-colesterol: ausencia de captación. Marcadores tumorales (alfafetoproteína, subunidad beta hCG): negativos. Debido al resultado discordante de los valores de andrógenos suprarrenales con elevación persistente de las concentraciones de testosterona, se decide reevaluar al paciente después de suspender el tratamiento. Test ACTH: cortisol basal y 60 min.: < 0.1 µg/dl; 17-OH-progesterona basal: 62,9 ng/dl, 60 min.: 122,6 ng/dl. Testosterona: 385 ng/dl. Se reinicia tratamiento con hidrocortisona a dosis de 10 mg/m²/día y fluorhidrocortisona. A los 15 meses de vida presenta: peso: 12.0 kg (+ 0.6 DE), longitud: 83 cm (+ 1.2 DE), longitud pene: 6 cm. Analítica hormonal: ACTH: 120 pg/ml; testosterona: 214,4 ng/dl. Se normalizan las cifras de testosterona y ACTH tras incrementar progresivamente la dosis de hidrocortisona a 18 mg/m²/día. Estudio mutacional gen DAX-1: mutación en exón 1 (sustitución de timina por adenina en su único alelo, generando Trp291Arg). La madre presenta la misma mutación en heterocigosis.

Comentarios: La pubertad precoz periférica en los pacientes portadores de mutaciones del gen DAX-1 parece ser secundaria al estímulo de la ACTH sobre los receptores de la melanocortina de las células de Leydig y a la sobreexpresión de activadores de la esteroidogénesis testicular por pérdida de represión transcripcional. En nuestro paciente pudimos comprobar la normalización de las cifras de ACTH y testosterona tras incrementar la dosis sustitutiva de hidrocortisona.

57

ESTUDIOS DE LA PRESENCIA DE NÓDULOS TESTICULARES EN PACIENTES AFECTOS DE DÉFICIT DE 21 HIDROXILASA

S. Conde Barreiro, I. Echevarría Matía, J.J. Calvo Vera, G.M. Lou Francés, J.I. Labarta Aizpún, J. Acha Pérez, E. Mayayo Dehesa y A. Ferrández Longás

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Zaragoza.

Introducción: Es conocida la aparición de nódulos testiculares correspondientes a tejido ectópico suprarrenal en varones afectados de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por déficit de 21 hidroxilasa. Su etiopatogenia no está totalmente conocida si bien se ha demostrado una correlación con fases de mal control hormonal ya que su crecimiento es ACTH-dependiente, y se presentan con más frecuencia en las formas severas de la enfermedad.

Objetivo: Evaluar la presencia de nódulos pacientes adultos controlados en nuestra consulta.

Pacientes y métodos: Se han revisado las historias clínicas de 12 pacientes con crecimiento finalizado y afectados de HSC por déficit de 21 hidroxilasa: 6 con forma clásica pérdida salina, 2 con forma virilizante simple y 4 con forma no clásica (diagnóstico genético confirmativo en todos ellos). La edad media en el momento del estudio de todos ellos fue de 24,08 años (16,58-44,25). 6 de los pacientes llevaban tratamiento con hidrocortisona, 3 con otros corticoides orales o combinaciones de los mismos, y 3 de ellos no llevaban tratamiento. Se han estudiado los datos de función gonadal (LH, FSH, testosterona total y libre en el último control), control hormonal (ACTH, 17-OH-progesterona, androstendiona y ARP) en el último control, así como los valores medios registrados durante el último año, tratamiento corticoideo recibido, volumen testicular y presencia de nódulos por palpación, y existencia de patología detectada por ecografía ó RM testicular.

Resultados: Se ha demostrado la presencia de NT en 4 (33%) pacientes que se presentan en la siguiente tabla (HC: hidrocortisona, PD: prednisona, nr: no realizado).

Caso	Forma clínica	Palpación	Ecografía	RM	Tratamiento	Edad
1	Pérdida salina	+	+	+	HC	15
2	Pérdida salina	-	+	nr	HC	26
3	Virilizante Simple	-	+	+	no	40
4	No clásica	+	+	nr	HC	18

El caso 1 es un paciente con forma pérdida salina y genotipo severo; llevaba buen cumplimiento, adecuado control hormonal y clínico y los nódulos se detectaron a raíz de una exploración clínica rutinaria. El caso 2 es un paciente con forma pérdida salina y genotipo severo; presentaba adecuado control clínico pero en el año previo había tenido fases de mal cumplimiento del tratamiento. El caso 3 es un paciente adulto que a raíz de un estudio de infertilidad masculina se detectaron los NT y secundariamente se hizo el diagnóstico de déficit de 21 hidroxilasa forma virilizante simple con diagnóstico genético confirmativo. El caso 4 es una forma no clásica con genotipo confirmativo, adecuado cumplimiento del tratamiento y buen control hormonal y clínico.

Conclusión: Es necesario realizar ecografías testiculares de manera periódica para detectar la posible presencia de NT en pacientes afectados de déficit de 21 hidroxilasa, especialmente a partir de la adolescencia y en las formas severas de la enfermedad.

58

INCIDENTALOMA SUPRARRENAL: FEOCROMOCITOMA EN UN NIÑO DE 13 AÑOS

S. Yeste Gonzalez, M. Caimari Jaume, C. Maroto Garcia, J. Ferragut Marti, J. Bregante*, M. Herrera Savall**

Unidad de Endocrinología Pediátrica. *Servicio de Cirugía Pediátrica. **Servicio de Radiología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Pediatría. Baleares.

El feocromocitoma es un tumor raro de médula suprarrenal, secretor de catecolaminas, derivado de células cromafines que surgen de la cresta neural. Su prevalencia es de 2/1.000.000, con incidencia máxima entre 8 y 14 años

Su epidemiología sigue la regla del 10%: 90% en médula suprarrenal. (10% extrasupr), 10% niños (6-14a), 10% son malignos, 10% recurren, 10-20% son bilaterales, 10% son familiares, 10% debutan con crisis hipertensiva.

Se asocia con síndromes: Von Hippel Lindau, Neurofibromatosis 1, MEN 2A y 2B, Esclerosis Tuberosa, SturgeWeber, ataxia telangiectasia, Síndrome Poliglandular 1, 3, 4. Son más frecuentes en lado derecho y son causa del 1% de hipertensión pediátrica. La hipertensión suele ser sostenida en niños y paroxística en adultos y produce cefaleas, diaforesis, palpitaciones y crisis de ansiedad.

Caso clínico: Varón de 13a y 8m, visto en urgencias por dolor abdominal tras una caída de bicicleta. Se realiza analítica de sangre y orina que son anodinos. La ecografía abdominal detecta una imagen nodular subhepática de difícil catalogación. En la TAC de abdomen se ve un tumor quístico suprarrenal con pared hipercaptante con dudosa relación con el traumatismo. A la exploración destaca: Peso 60 kg, Talla 168 cms TA 145/100. (> P95) Dolor difuso a la palpación abdominal. Analítica: LDH 388 U/l, Ferritina 58 ng/ml, Enolasa neuronal 7,6 ng/ml. Catecolaminas en orina 24 h: Adrenalina: 80 µg/24h (valores normales 52-341), Noradrenalina: 1.752 µg/24h (88-444), dopamina: 4.306 µg/24h.

Se completó el estudio de radiología de tórax, Fondo de ojo, función renal, ECG y Ecocardiograma que fueron normales. Se confirmó HTA continua mediante Holter. Se determinaron Metanefrinas en orina 24h: 380 µg/24h (normales :52-341), normetanefrinas 4083 (normales:88-444). Las cifras de cortisol, Calcitonina, PTH, TSH, T4libre, ACTH, DHEAS y Androstendiona, 17 OH Progesterona, testosterona fueron normales. El estudio dermatológico para descartar síndromes asociados fue normal.

En la MIBG-I123 se observó que la lesión no era captante. No se encontraron acúmulos de radiotrazador en otras regiones. La imagen de la RMN es compatible con feocromocitoma con sangrado, de 7 cm de diámetro.

Se inició tratamiento con fenoxibenzamina a 0,2 mg/kg/día y luego hasta 1 mg/kg/día y nifedipino durante una semana, normalizando la tensión arterial.

A las 3 semanas se realizó adrenalectomía derecha por laparoscopia, sin complicaciones intraoperatorias ni postquirúrgicas.

Permaneció las primeras 24h en cuidados intensivos, y fue dado de alta domiciliaria a los 5 días de la cirugía. Los posteriores controles ambulatorios fueron normales.

Comentarios: Aunque se ha relacionado el tamaño del tumor (> 5cms) con la presencia de síntomas y malignidad, en nuestro caso en la anamnesis no se pudieron constatar síntomas clínicos y la anatomía patológica demostró la benignidad del tumor.

Muchos estudios parecen demostrar los beneficios de la laparoscopia sobre la cirugía abierta pero se encuentran pocos datos en niños. La primera adrenalectomía laparoscópica en niños se realizó en 1992. Sus ventajas son múltiples: visualización igual o mejor de suprarrenales, menor incisión, mejor resultado estético, menor dolor postoperatorio, menor coste, duración más breve de la hospitalización, no prolongación de cirugía, no mayor sangrado y similar tasa de mortalidad. Pero el coste de la técnica es mayor y sólo se aconseja en tumores de menos de 6cm de diámetro.

La decisión de cirugía abierta o por laparoscopia depende del tamaño tumoral (<6cm), el tamaño del paciente, la pericia del cirujano, localización unilateral y benignidad del tumor. En nuestro caso el tumor era de 7 cm pero se optó por el procedimiento menos invasivo dada la edad del paciente y contando con la experiencia de los cirujanos, pudiendo darse de alta al paciente a los 5 días de la intervención.

59

NEOPLASIAS ADRENOCORTICALES. EXPERIENCIA DE 40 AÑOS

J. Guerrero Fernández, M.A. Molina Rodríguez, E. García Fernández, A. Oliver Iguacel, A. Jordán Jimenez, M.T. García Ascaso, M. Nistal y R. Gracia Bouthelier
Hospital Infantil La Paz. Endocrinología Pediátrica. Madrid.

Los tumores de la corteza adrenal son raros en la infancia y difieren sustancialmente de sus homólogos en el adulto epidemiológica, clínica e histopatológicamente. El término de neoplasia adrenocortical (NAC) incluye las dos posibilidades: adenoma y carcinoma.

Objetivo: Definir el perfil clínico-evolutivo de las NAC encontradas en nuestro centro.

Material y métodos: Se han revisado todos los casos menores de 18 años diagnosticados de NAC en los últimos 40 años (1965-2005), y recopilado los datos concernientes a edad, sexo, inicio de los síntomas, características analíticas e histopatológicas, terapia empleada y evolución posterior.

Resultados: Se han encontrado un total de 14 casos (10 niñas y 4 niños), de los cuales 9 tenían menos de 5 años y solo uno era adolescente. La clínica predominante dependía de un estado de hiperandrogenismo (pubarquia y/o aumento del tamaño de los genitales) presente en 12 casos; dos de ellos debutaron, a la par, con signos de Cushing y el otro con pseudopubertad precoz isosexual (telarquia). Sólo 2 presentaban clínica aislada en ausencia hiperandrogenismo: uno hiperaldosteronismo y el otro hipercortisolismo. Se detectaron metástasis en 2 casos con hiperandrogenismo (hígado e hígado-pulmón). En lo que a patología asociada se refiere, uno de ellos había sido diagnosticado de hemihipertrofia y el otro presentaba reflujo vésico-ureteral grado III. El diagnóstico anatómopatológico incluía 10 carcinomas y 4 adenomas; los tama-

ños variaban entre 2 x 1,5 y 12 x 10 cm, encontrándose que un tamaño menor o igual de 3 cm se correspondía, salvo un caso de carcinoma, con adenoma. El tratamiento fue quirúrgico en todos los casos, suplementado con mitotane en los que presentaban metástasis. En la actualidad todos, salvo los que presentaron metástasis al diagnóstico, han sobrevivido.

Discusión: La incidencia de NAC se sitúa en torno a 3: 1.000.000 habitantes menores de 20 años y suelen afectar a niños con una edad inferior a 5 años, como muestra claramente nuestra casuística; también coincide la predilección por el sexo femenino, en una proporción 2-3: 1. Estos tumores suelen asentar en niños sin patología de base aunque algunos síndromes polimalformativos, como la hemihipertrofia, el síndrome de Beckwith-Wiedeman, el síndrome de Li-Fraumeni o malformaciones de las vías urinarias, conllevan mayor riesgo para padecerlos; dos de nuestros casos asociaban algunas de tales alteraciones. La clínica predominante, al igual que en nuestra serie, es de hiperandrogenismo de instauración rápida a la que pueden añadirse signos de hipercortisolismo, hiperaldosteronismo o hiperestrogenismo; es poco frecuente, sin embargo, que cualquiera de los últimos cursen aislados (un caso de nuestra casuística presentaba hiperaldosteronismo y otro hipercortisolismo) o sean afuncionantes. Las metástasis suelen ser de ganglios linfáticos regionales, hígado y pulmón; es menos común la extensión a peritoneo, pleura, diafragma o riñón, y excepcionalmente, a cerebro y huesos. La existencia de cualquiera de ellas ensombrece drásticamente el pronóstico, mientras que su ausencia, siempre que se extirpe el tumor a tiempo, permite una supervivencia altísima; tales aseveraciones también coinciden con lo encontrado en nuestra serie. Desde el punto de vista anatomopatológico, la rareza de estos tumores ha obligado a la adopción, a lo largo de los años, de diversos criterios diagnósticos capaces de diferenciar entre adenoma y carcinoma. En nuestra casuística encontramos un claro predominio de carcinomas sobre adenomas (10 sobre 4), similar al encontrado en la literatura.

Conclusiones: Debido a la alta tasa de carcinomas encontrada en las NAC y la diferencia pronóstica tan abismal existente entre que haya, o no, metástasis, incidimos en la importancia de una sospecha clínica precoz ante cuadros de hiperandrogenismo, o menos frecuentemente hipercortisolismo, hiperaldosteronismo o hiperestrogenismo, de instauración rápida.

60 PROTOCOLO PARA ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN RECIÉN NACIDOS CON MUY BAJO PESO. ESTUDIO PILOTO

E. Dulin Iñiguez, S. Ares**, C. Perales*, R. Pastor*, J.M. Quero José**, M. Serrano**, A. Rodríguez***, D. Rodríguez-Arno*** y M. Arranz****

*Centro de Cribado Neonatal. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). **Servicios de Neonatología. Hospital Universitario La Paz y HGUGM. ***Unidad de Metabolismo. Departamento de Pediatría. HGUGM. ****Dirección General de Salud Pública. Madrid. Centro de Cribado Neonatal (HGUGM). Madrid.

Actualmente, el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito se realiza en la Comunidad de Madrid (CM), a todos los recién nacidos (RN) prematuros y a término sobre una muestra de sangre obtenida a partir de las 48 horas de vida, realizando la medición de TSH y se recomienda repetir la extracción

de sangre en niños prematuros ó de bajo peso al nacer, antes del alta. La incidencia de hipotiroidismo congénito permanente en los niños prematuros no es más alta que en la población general de recién nacidos, pero la frecuencia de hipotiroxinemia e hipotiroidismo transitorio es muy elevada. En algunos niños prematuros, la elevación de TSH con disminución de T4 sugestiva de hipotiroidismo transitorio solo aparece en muestras obtenidas días o semanas (2-6 semanas) después del cribado inicial. Se ha demostrado una relación causal entre el grado de hipotiroxinemia neonatal, sin elevación de TSH, y el desarrollo psicomotor. En el caso de padecer hipotiroidismo congénito permanente, podría pasar inadvertido por el retraso en el aumento de la TSH. En los últimos años está aumentando en la CM el número de recién nacidos (RN) de alto riesgo (8% en 2004) y su supervivencia. Por ello se planteó iniciar el presente protocolo como estudio piloto, con el objeto de evaluar la función tiroidea en la población de recién nacidos con muy bajo peso y establecer la necesidad de incorporar de forma generalizada este protocolo.

Sujetos y métodos: El protocolo se ha implantado en dos hospitales de la CM con mayor número de RN durante el año 2005 [Gregorio Marañón (9.046) y La Paz (10.270)]. Los criterios de inclusión son: 1) Peso al nacimiento " 1.500 g, independiente de las semanas de gestación (SG) y 2) RN < 30 SG. Previa información a la familia, se realizan 3 extracciones de sangre (TSH y T4total - T4T): 1ª) > 48 horas de vida; 2ª) A los 15 días de vida y 3ª) A los 30 días de vida. Si el resultado a los 15 días es dudoso, se adelanta la 3ª extracción a los 21 días de vida.

Presentamos los resultados en 192 recién nacidos, incluidos en el estudio en ambos hospitales, desde el 1 de mayo de 2005 hasta el 31 de enero de 2006.

Resultados: El intervalo de SG de los 192 casos varía de 24-42, de los que 124 casos fueron " 30 SG. El peso medio al nacer fue de 1.106 ± 263 g con un rango de 500-1.500 g. Se realizó el seguimiento hasta los 30 días de vida. Ninguno de los 192 casos presentó valores de TSH > 10 µU/mL sangre. Los resultados obtenidos se recogen en las tablas I y II. Se inició tratamiento en siete casos de hipotiroxinemia severa.

Tabla I. Valor medio de TSH µU/mL & T4T µg/dL

Muestra	1ª	2ª	3ª (21 días)	3ª (30 días)
SG " 30 (n = 124)	1,28 & 5,08	1,71 & 5,19	1,43 & 5,05	1,66 & 6,54
SG > 30 (n = 68)	1,88 & 8,02	1,42 & 6,26	1,14 & 6,66	1,26 & 7,10
TOTAL (n = 192)	1,48 & 6,08	1,61 & 5,54	1,35 & 5,52	1,53 & 6,72

Tabla II. % T4T < 6 µg/dL

Muestra	1ª	2ª	3ª
SG ≤ 30 (n = 124)	84/124 (67%)	66/124 (53%)	56/124 (45%)
SG > 30 (n = 68)	12/68 (17%)	23/68 (33%)	17/68 (25%)

Conclusiones: 1. Se debe realizar en esta población simultáneamente la medición de TSH y T4T en sangre impregnada en papel. 2. Se recomienda la incorporación del protocolo y del seguimiento continuado en esta población. 3. Es necesario establecer puntos de corte para TSH diferentes de la población general.

61

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: CONTRIBUCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LA ETIOLOGÍA

D. Martín Hernández, P. Prieto Matos y J. Prieto Veiga

Hospital Universitario de Salamanca. Departamento de Pediatría. Salamanca.

Objetivos: Analizar el papel de las pruebas de imagen en la patología congénita tiroidea.

Material y métodos: Se realiza un estudio retrospectivo donde se recogen los pacientes diagnosticados de patología tiroidea congénita o que acuden a una revisión clínica en la consulta de endocrinología pediátrica entre enero y julio del 2005.

Resultados: A. Hipotiroidismos congénitos primarios: 1. Agenesias tiroideas: 5 pacientes. Ausencia de tejido tiroideo en la ecografía y ausencia de captación en la gammagrafía. 2. Hipoplasias: 4 pacientes. Lóbulos tiroideos de pequeño tamaño y índice de captación en la gammagrafía Tc^{99m} disminuido. 3. Ectopias: 4 pacientes. Captación ectópica del radionúclido en la gammagrafía sin que se aprecie tejido tiroideo en la exploración ecográfica. 4. Trastorno de la hormonasíntesis: 3 pacientes. En la ecografía se observa un aumento de tamaño de la glándula tiroidea. La gammagrafía con Tc^{99m} hay un aumento de captación del radionúclido. B. Hipotiroidismos congénitos periféricos: 3 casos diagnosticados en edad escolar, en los tres casos las pruebas de imagen fueron normales.

Conclusiones: Las técnicas de imagen son indispensables para el diagnóstico etiológico en el hipotiroidismo congénito. La ecografía detecta la presencia o ausencia de tejido tiroideo, distingue las glándulas rudimentarias de las anatómicamente normales y detecta el aumento de tamaño. Puede identificar la presencia de tejido tiroideo ectópico, aunque para esto es más sensible la gammagrafía tiroidea.

62

ESTUDIO GEN GNAS EN UN HIPOTIROIDISMO CONGÉNITOA.L. Gómez Gila¹, N. Díaz Torrado¹, C.J. del Valle Núñez¹, G. Pérez de Nanclores² y L. Castaño González²¹Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. ²Hospital de Cruces. Bilbao. ¹Endocrinología Pediátrica. ²Unidad de Investigación. Sevilla.

Objetivo: Descripción clínica de un niño diagnosticado de hipotiroidismo congénito que, posteriormente, desarrolla un fenotipo característico de osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) con pseudohipoparatiroidismo (PHP), debidos a una mutación en el gen GNAS.

Introducción: La proteína G estimulante (Gs) es una de las proteínas que regula la actividad adenilatociclasa sensible a hormonas. Su subunidad alfa está codificada por el gen GNAS y las mutaciones inactivantes en heterocigosis en uno de sus 13 exones, ocasionan resistencia a las hormonas cuya acción está mediada por receptores acoplados a Gs.

Caso clínico: Recién nacido de sexo masculino remitido por hipotiroidismo congénito detectado en *screening* neonatal. En revisiones posteriores se comprueba el desarrollo de un fenotipo característico con rasgos faciales toscos, cuello corto, braquimetacarpianos, obesidad y acantosis pigmentaria.

En analítica destaca hipocalcemia, hiperfosforemia y elevación de la PTH.

Ante la sospecha diagnóstica de PHP solicitamos estudio en el gen GNAS en leucocitos de sangre periférica, detectando en el sujeto y en su madre una mutación en heterocigosis del exón 6 del gen consistente en guanina por alanina, que condiciona un cambio de glicina por arginina en posición 144.

Comentarios: 1. Las mutaciones en el gen GNAS pueden condicionar resistencia a la acción de hormonas con receptores acoplados a la proteína Gs, fundamentalmente de TSH, PTH, FSL y LH. 2. Se recomienda la evaluación periódica de estos niños para descartar la asociación de otros déficit.

63

AUTOINMUNIDAD EN TIROIDITIS INFANTIL: ESTUDIO FAMILIAR

R. Lamarca Gay, J. de las Heras Montero, A. Vela Desojo, A.

Aguayo Calcena, I. Rica Etxebarria y P. Martul Tobio

Hospital de Cruces. Unidad de Endocrinología Infantil. Baracaldo, Vizcaya.

Introducción: La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune frecuente en la infancia. Existe una clara asociación familiar considerando que hasta el 50% de los familiares de primer grado presentan anticuerpos antiperoxidasa (Ac antiTPO). Igualmente está documentada una mayor incidencia en familiares de otra patología autoinmune como Diabetes Mellitus (DM).

Objetivos: Estudiar la prevalencia de autoinmunidad frente a DM tipo 1a y enfermedad celiaca (EC) en niños con tiroiditis. Se excluyen los pacientes con otras enfermedades autoinmunes diagnosticadas previamente a la tiroiditis y los pacientes con síndrome de Down.

Estudiar la prevalencia de autoinmunidad frente a tiroiditis, DM y EC en familiares de primer grado (madre y hermanos). Buscar parámetros clínicos o analíticos predictivos que orienten sobre la presencia de estudio familiar positivo.

Material y métodos: Niños controlados actualmente en las consultas de Endocrinología Infantil diagnosticados de tiroiditis sin presencia de otras enfermedades autoinmunes ni síndrome de Down y sus familiares de primer grado.

Determinación de anticuerpos de DM (anti-IAA, anti-IA2, anti-GAD) y de EC (anti-transglutaminasa), Ac antiTPO y valoración de función tiroidea.

Resultados: Se estudian 16 niños diagnosticados de tiroiditis a una edad media de 10,37 años, siendo más frecuente el sexo femenino (15 niñas y 1 niño). Al diagnóstico presentaron unos niveles de anticuerpos anti-TPO con una media de 1.024,4 U.I. (rango: 188-3.905, mediana: 857), TSH media de 208,06 μ g/ml (rango: 2-1325) y T4L media de 0,94 ng/dl (rango: 0-1,4). Presentaban hipotiroidismo clínico 9 niños (56,3%), hipotiroidismo subclínico 4 (25%) y eutiroidismo 3 (18,8%).

El resultado de anticuerpos de EC fue negativo en el 100% de los casos estudiados y tan sólo una paciente presentó anticuerpo anti-GAD débilmente positivo, pendiente de reevaluación, siendo todos los resultados de Ac anti-IAA y anti-IA2 negativos.

Se realizó estudio a 13 madres (6 presentaron Ac anti-TPO positivos, 43,8%) y a 10 hermanos (5 con Ac anti-TPO positivos, 50%). El 66,6% de los niños presentó algún pariente con tiroiditis, presentando en 2 casos más de un familiar afectado. La

función tiroidea fue normal en todos ellos. El 100% de los Ac de EC y DM en familiares fue negativo.

No se encontró relación entre la positividad del estudio familiar y la edad, valor de Ac anti-TPO, TSH, T4L ni función tiroidea en los pacientes al diagnóstico. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los casos de más de un familiar afectado.

Conclusiones: La prevalencia de Ac de DM y EC en niños diagnosticados de tiroiditis sin otras enfermedades autoinmunes es baja en nuestro estudio.

Existe una alta prevalencia de Ac antiTPO positivos en familiares de primer grado, sin encontrar relación con ningún parámetro estudiado por lo que nos parece conveniente la realización de Ac antiTPO a todos los familiares de primer grado. No hay ningún caso familiar de autoinmunidad de enfermedad celiaca y diabetes mellitus por lo que no consideramos que esté indicado su estudio.

A pesar de lo documentado en la literatura, no encontramos autoinmunidad frente a diabetes mellitus y enfermedad celiaca, por lo que planteamos la hipótesis de que nuestra población puede presentar diferente HLA que aquellos pacientes que asocian tiroiditis con enfermedad celiaca o diabetes mellitus.

64 HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNE GRAVE EN NIÑO DE OCHO AÑOS

M. Biosca Palies, R. Garcia, Z. Pinillos, S. Meavilla, G. Bueno y J.M. Garagorri

Hospital Universitario. Pediatría. Zaragoza.

Introducción: La prevalencia del hipotiroidismo primario en la infancia y adolescencia va en aumento, entre 1,13:1.000 en menores de 18 años y 1,35:1.000 en menores de 22 años, siendo el 66% de los casos de causa autoinmune.

Caso clínico: Paciente de 8 años de edad con cuadro clínico de astenia, somnolencia y bradipsiquia e intolerancia al frío de un año de evolución, con ganancia ponderal importante (aumento de 13 kg en año y medio) y velocidad de crecimiento de 2,6 cm/año. Doce horas antes de acudir a urgencias presentó una crisis de ahogo de 10 min de duración que fue tratada con corticoide vía intramuscular. No refiere ingesta de alimentos ni medicaciones con efectos bociógenos.

Antecedentes familiares: primer hijo de padres jóvenes, consanguíneos de primer grado. Madre: asma bronquial. Padre: estrabismo. Abuela paterna: diabetes tipo 2. Tía materna en tratamiento por patología tiroidea.

Antecedentes personales: Sepsis neonatal. Cribaje neonatal de TSH 1,838 µg/ml (punto de corte de 10 µg/ml). Molluscum contagioso a los 6 años.

Exploración física: Peso 32,7 kg (P90-97), Talla 122 cm (P25), IMC 21,9 kg/m² (> P97), TA 97/70; FC 88x' Consciente y orientado. Distribución grasa de predominio troncular. Facies mixe-dematosas. Bocio visible a la extensión y palpable 1,5 x 1,5 cm (grado 1b). No nódulos. Auscultación C/P: normal. Abdomen globuloso. Edemas generalizados sin fovea. Resto sin interés.

Pruebas complementarias: Hemograma y bioquímica normales. Perfil lipídico: colesterol total: 349 mg/dl (110-200), coles-

terol LDL: 261 mg/dl (60-155). Hormonas tiroideas: TSH 1419 µU/ml (0,34-5,6), T4 libre 0,18 ng/dl (0,58-1,64)

Ecografía tiroidea: aumento de tamaño: lóbulo derecho 37 x 13 x 14 mm (6,7ml), lóbulo izquierdo 38 x 23 x 15 mm (13ml) con alteración estructural global y déficit significativo de su refringencia.

Gammagrafía tiroidea: bocio con distribución homogénea del trazado.

Autoanticuerpos tiroideos: AMA 844.69 UI/ml. (0-28), ATTG 175.92 UI/ml (0-70)

Estudio HLA: HLA A1, B35, BW6, DR4, DR53, DQ8 (3)

Edad ósea de 5-6 años (Atlas Greulich y Pyle). Audiometría: normal. Ecocardiograma y EEG normales.

Evolución y tratamiento: Se inicia tratamiento con L-tiroxina 75 µg/día vía oral. A los 10 días la T4L se normaliza y a los 40 días la TSH está dentro de límites adecuados. A los 4 meses desde el inicio del tratamiento esta asintomático, Peso 26,4 kg (P50), Talla 124,3 (P25), IMC 17 kg/m² y se ha producido un crecimiento recuperado de aproximadamente 9'2 cm/año.

Conclusiones: Nuestro paciente presenta un hipotiroidismo primario adquirido de etiología autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto). Llama la atención su instauración brusca y grave.

65 LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS COMO PREDICTOR DEL DESARROLLO DE HIPOTIROIDISMO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

G. Carreras Gonzalez, I. Capel, J. Torrubiano, A. de Leiva y A. Pérez

Hospital Santa Creu i Pau. Barcelona. Pediatría y Endocrinología. Barcelona.

Introducción: La prevalencia de enfermedad autoinmune tiroidea (EAT) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) está aumentada hasta 4 veces respecto a la población general. Aunque cada vez hay más consenso sobre la necesidad del despistaje sistemático de la EAT en la población con DM1, no está establecido cómo ni cuándo realizar este despistaje.

Objetivos: Establecer la prevalencia de la positividad de los anticuerpos antimicrosomales al debut de la diabetes tipo 1, y su capacidad predictiva para el desarrollo futuro de EAT.

Material y métodos: Se incluyen los pacientes con debut de la diabetes tipo 1 entre setiembre 1987 y enero 1994 en el Servicio de Endocrinología. Se excluyen los pacientes con diagnóstico previo de enfermedad tiroidea, y los pacientes a los que no se efectuó la determinación de anticuerpos antimicrosomales al debut. La población estudiada (n = 176; 65% hombres) tenía una edad media al debut de 24,43 ± 9,38 años (rango 7-65 años), y el seguimiento medio al momento del estudio era de 9,6 ± 4,3 años.

Resultados: De los 176 pacientes, 25 (14,2%) presentaban anticuerpos antimicrosomales + al diagnóstico. Durante el seguimiento, 18 pacientes han desarrollado hipotiroidismo, de media 8,1 ± 4,2 años después del debut de la diabetes. De estos 18, 17 tenían anticuerpos antimicrosomales + desde el debut de la diabetes, y el único que tenía anticuerpos antimicrosomales (-) al diagnóstico, tenía una edad al debut de 14 años, y se positivizó más tarde, desarrollando el hipotiroidismo 15

años después del debut. Un solo paciente, también con anticuerpos antimicrosomales + al debut, desarrolló enfermedad de Graves, después de 7 años de evolución de la DM1. 7 pacientes con anticuerpos antimicrosomales + al diagnóstico no han desarrollado disfunción tiroidea después de un seguimiento medio de $8,0 \pm 5,0$ años. Por tanto, los anticuerpos antimicrosomales + al debut de la diabetes predicen el desarrollo de disfunción tiroidea con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 72%. Los pacientes que desarrollan disfunción tiroidea debutan la diabetes más tarde ($28,7 \pm 12$ vs $23,9 \pm 8,9$ años; $p < 0,05$) y son mayoritariamente mujeres (11/62 mujeres vs 8/114 hombres; $p < 0,05$). Finalmente, los pacientes con anticuerpos antimicrosomales + que se mantienen sin disfunción tiroidea han debutado más jóvenes respecto a los que sí la desarrollan ($20,1 \pm 6,2$ vs $29,5 \pm 11,8$ años; $p < 0,05$).

Conclusiones: Se confirma la elevada prevalencia de la EAT en la población con DM1. Dada la alta sensibilidad de la autoinmunidad tiroidea en el momento del debut para predecir la disfunción tiroidea, parece una estrategia razonable la determinación de anticuerpos antimicrosomales al menos al debut de la DM1, y el seguimiento posterior de la función tiroidea en los que son positivos. Queda por establecer si deben hacerse determinaciones secuenciales de anticuerpos antimicrosomales después del debut, especialmente en la población más joven.

66

SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONAS TIROIDEAS

A. Escribano Muñoz, A. Gutiérrez Macías y J.M. Martos Tello

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Pediatría. Unidad de Endocrinología Infantil. Murcia.

Introducción: El Síndrome de Resistencia a Hormonas Tiroideas fue descrito por vez primera por Refetoff en 1967 y aparece como resultado de mutaciones en el receptor nuclear de T3. La incidencia es poco conocida, frecuentemente se trata de casos familiares (esporádicos 15%).

El espectro clínico es muy variado según la localización y el grado de afectación de los tejidos implicados, existiendo casos de Resistencia Generalizada o Resistencia Hipofisaria.

El diagnóstico diferencial incluye entidades como el adenoma secretor de TSH, la Enfermedad de Graves o trastornos de las proteínas transportadoras.

El tratamiento está indicado sólo en casos concretos: en hipotiroidismo T4L, β -bloqueantes si síntomas adrenérgicos, TRIAC en resistencia selectiva hipofisaria.

Caso clínico: Niña de 6 años de edad remitida de Consulta de Preanestesia (previo adenoidectomía) por detectar hormonas tiroideas alteradas. La madre había sido diagnosticada previamente en otro hospital de Resistencia a Hormonas Tiroideas con estudio genético positivo. Nosotros estudiamos a los cinco niños, presentamos hallazgos analíticos y ecográficos, estudio genético, evolución y tratamiento desde el diagnóstico.

Discusión: El síndrome de Resistencia a Hormonas Tiroideas es una entidad infrecuente que en muchas ocasiones se diagnostica erróneamente, retrasándose el tratamiento y la identificación de casos familiares. Es muy importante pensar en ella ante el hallazgo de cifras elevadas de T4-T4L-T3 con niveles

de hormona tireotropa no suprimidos o elevados. El test de estímulo con TRH y las pruebas de imagen nos ayudarán a descartar patología tumoral; los anticuerpos de la enfermedad de Graves y los niveles de proteínas transportadoras también nos orientarán en el diagnóstico.

Si se trata con tiroxina, pueden precisar dosis altas y monitorización de efectos secundarios. El Triiodotiroacético (TRIAC) tiene una afinidad 2,7 veces mayor por el receptor $\beta 1$ que la T3.

67

HIPERTIROIDISMO, CASUÍSTICA EN NUESTRO MEDIO

M.J. González García, F.J. Arroyo Díez, M. Herranz Llorente, A.

Rodríguez González y P. Barros García

Hospital San Pedro de Alcántara. Pediatría. Cáceres.

Introducción: La Enfermedad de Graves (EG) es la causa más frecuente de hipertiroidismo en la infancia (90-95%) y representa el 10-15% de todas las afecciones tiroideas; su incidencia aumenta con la edad, con un pico a los 11-15 años, siendo más frecuente en la mujer, con un ratio de 3,5-6,1 respecto al varón, excepto en menores de 4 años, en los que no existen diferencias en cuanto al sexo. La EG tiene una base autoinmune, además de existir una predisposición genética.

Presentamos 5 casos de hipertiroidismo, todos ellos en niñas, con una edad comprendida entre $4^{3/12}$ y $14^{2/12}$ años (media 9 años). La clínica fue de pérdida o estancamiento ponderal, bocio e hiperactividad, salvo una de las pacientes, que estaba asintomática y fue remitida a la consulta por el reciente diagnóstico de su hermana gemela, y ha sido la única paciente en conseguir la remisión de la enfermedad. Ecografías y/o Gammagrafía compatible con hipertiroidismo en todas las pacientes. El tratamiento utilizado fueron los antitiroideos y tiroxina, excepto el caso 5 que no precisó este último.

1. Niña de $9^{8/12}$ años remitida por su médico por pérdida de peso e hiperactividad; en la analítica presenta TSH suprimida, \uparrow T3 y Ac anti-TPO, anti-Tg y TRAB positivos. Ecografía compatible con hipertiroidismo. Se inicia tratamiento con metimazol con buena respuesta, asociándose levotiroxina 4 meses más tarde. Actualmente, tras 2 años de tratamiento persisten los TRAB positivos y se mantiene el tratamiento con ambos fármacos.

2. Niña de $4^{3/12}$ años con curva ponderal plana en los últimos meses, aumento en número de deposiciones y síndrome de guardería. AF: bisabuela materna bocio. Analítica compatible con hipertiroidismo, iniciándose tratamiento con metimazol y levotiroxina asociada 1.5 años después. Tiempo de evolución 7.66 años, persisten los AC anti-TPO y TRAB.

3. Mujer de $13^{5/12}$ años, bocio grado 1b y ligera protusión ocular. TSH suprimida, \uparrow T3 y T4, Ac anti-TPO, anti-Tg y TRAB positivos. Ecografía compatible con tiroiditis autoinmune. Tratamiento: metimazol, propranolol durante el primer mes de tratamiento, y se asocia tiroxina a los 3 meses del diagnóstico. Persisten anticuerpos positivos, función tiroidea estable, tras 1.25 años de evolución.

4. Mujer de $13^{9/12}$ años, pérdida de peso y bocio. GMG: hipercaptación sin nódulos. Tratamiento con carbimazol que se suspende tras 1.33 años de tratamiento, reiniciándose 2 años después; levotiroxina desde los 9 meses del diagnóstico. Tiem-

po de evolución, 5 años manteniendo tratamiento con ambos fármacos.

5. Mujer de 14^{2/12} asintomática, remitida por sus antecedentes familiares, hermana gemela diagnosticada de EG (caso 4). Análítica compatible con hipertiroidismo se inicia tratamiento con carbimazol que se suspende a los 2.58 años; actualmente continúa en remisión.

Comentarios: Los síntomas más frecuentes en la edad pediátrica son el bocio, taquicardia, nerviosismo, pérdida de peso y exoftalmos.

El diagnóstico nos va a venir dado por la clínica, velocidad de crecimiento y edad ósea aceleradas, ↑ T₄ y T₃ con TSH suprimida, detección de anticuerpos frente al receptor de TSH y ecografía tiroidea compatible.

El tratamiento de elección son los fármacos antitiroideos asociando o no L-tiroxina, aunque la tiroidectomía y ablación con radioyodo, son de uso cada vez más extendido y los resultados a largo plazo son favorables.

68 NÓDULOS TIROIDEOS AUTÓNOMOS EN LA INFANCIA: DESCRIPCIÓN DE DOS PACIENTES

C. González Niño, D. Yeste, M. Gussinyer y A. Carrascosa
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Endocrinología Pediátrica. Barcelona.

Introducción: Los nódulos tiroideos autónomos tienen la capacidad de producir hormonas tiroideas con independencia del control de la TSH y están determinados por mutaciones activadoras de los genes que codifican la subunidad α de la proteína G o el receptor de la TSH. En general, se trata de adenomas benignos, únicos. Predominan en el sexo femenino. El 20% son tóxicos y producen clínica de hipertiroidismo.

Paciente 1: Mujer de 17 años remitida para estudio de tumoración nodular de 1.5 cm en istmo tiroideo de consistencia dura, no dolorosa a la palpación y no adherida a planos profundos. Función tiroidea: T₄ libre: 1.16 ng/dl; T₃ libre: 0.98 ng/ml; TSH: 0,89 mUI/ml; anticuerpos antitiroideos y anti-TSI negativos. Test TRF: pico máximo de TSH: 9,1 mUI/ml. Ecografía tiroidea: lóbulo derecho con imagen quística de 1.3 x 1.2 cm de bordes bien definidos, anecoica; istmo con pequeña tumoración quística ecogénica. Gammagrafía tiroidea (Tc⁹⁹): nódulo hipercaptante en polo inferior de lóbulo derecho, actividad reducida en resto de tiroides. PAAF: negativo para células malignas, nódulo hiperplásico. Ha seguido control médico durante 3 años manteniendo normofunción tiroidea.

Paciente 2: Niña de 9 años remitida para estudio de tumoración nodular de 3 cm. en región laterocervical izquierda de 1 mes de evolución; dura, no dolorosa a la palpación, moviliza con la deglución, no adherida a planos profundos. Examen físico: discreto exoftalmos, sin datos clínicos de hiperfunción tiroidea; nódulo tiroideo de 2 x 3 cm. en lóbulo izquierdo. Estudios complementarios: T₄ libre: 1,71 ng/dl; T₃ libre: 7,11 pg/ml; TSH: 0,088 mUI/L; anticuerpos antitiroideos negativos y anti-TSI 12,99% (positivo > 15%). Test TRF: plano. Ecografía tiroidea: lóbulo izquierdo con nódulo de 3 x 2,3 cm. de bordes bien definidos, isocogénico. Gammagrafía tiroidea (Tc⁹⁹): imagen captante nodular en lóbulo izquierdo, con ausencia de captación del resto de la glándula. Se inicia tratamiento con metamizol (0,75 mg/kg/día) con normalización progresiva de

la función tiroidea. Previo a la cirugía se asocia tratamiento con L-tiroxina. Se practica hemitiroidectomía izquierda que muestra adenoma de 2,5 cm. delimitado por pseudocápsula. Mantiene normofunción tiroidea hasta la actualidad.

Comentarios: Los nódulos tiroideos autónomos constituyen una patología excepcional en la edad pediátrica. El tratamiento consiste en la exéresis del nódulo tóxico con tiroidectomía parcial, previa frenación de la función tiroidea con antitiroideos, ya que la evolución hacia el hipertiroidismo es más rápida que en el adulto. En el caso de los nódulos no tóxicos o parcialmente inhibidores puede optarse por la observación y seguimiento clínico, aunque se recomienda la cirugía de ser multifocal.

69 TIROIDECTOMIA PROFILÁCTICA EN NIÑOS CON MEN 2A

A.L. Gómez Gila¹, N. Diaz Torrado¹, C.J. del Valle Núñez¹, C. García Vallés² y R. Cabello Laureano²

Hospital Infantil Virgen del Rocío. ¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. ²Servicio Cirugía Pediátrica. Sevilla.

Introducción: El MEN 2A es un síndrome caracterizado por carcinoma medular tiroideo (100%), feocromocitoma (50%) y adenomas paratiroides hiperfuncionantes (20%), producido por mutaciones en el protooncogén RET, que se heredan con un patrón autosómico dominante. El análisis de este gen permite identificar portadores con una alta sensibilidad y especificidad.

El carcinoma medular tiroideo es de aparición muy precoz, por lo que se recomienda la realización de una tiroidectomía profiláctica en aquellos niños que presenten mutaciones.

Objetivo: Revisar los resultados de la tiroidectomía en niños los niños portadores de mutación en RET de nuestro centro.

Resultados:

Caso	Edad cirugía	Mutación	AP	Inmunohistoquímica
MJMT	8,5 años	C634Y	Carcinoma in situ	Positiva para calcitonina en células tumorales
MVR	4,5 años	C634Y	Normal	Hiperplasia difusa células C
DLG	6,3 años	C634Y	Hiperplasia difusa	Hiperplasia difusa células C
ASP	5,4 años	C634Y	Hiperplasia difusa	Hiperplasia difusa células C
MCM	5,6 años	C634Y	Carcinoma bifocal con cápsula	Positiva para calcitonina en células tumorales y en grupos
pos			íntegra	de células parafoliculares próximas al tumor

Ningún niño ha presentado complicaciones postoperatorias y la evolución posterior a la tiroidectomía ha sido favorable con niveles normales de tirocalcitonina, antígeno carcinoembrionario, calcio y fósforo.

Comentarios: La tiroidectomía profiláctica en la mutación C634Y (riesgo moderado) debe recomendarse antes de los 5 años.

Dicha técnica realizada por un equipo quirúrgico experto presenta buenos resultados con pocas complicaciones postoperatorias.

La respuesta de los familiares ha sido positiva en todos los casos, tras explicar la importancia de la cirugía profiláctica.

70

CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES METASTÁSICO: UTILIDAD DEL ÁCIDO RETINOICO

E. Cidoncha Escobar, A. Peñalba Citores, A. Rodríguez Sanchez, M.D. Rodríguez Arnao, R. Ruiz Cano y A. Bittini Copano

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Hospital Universitario Albacete. Endocrinología Pediátrica. Unidad de Metabolismo. Madrid.

Introducción: El carcinoma de tiroides es una neoplasia rara en la edad infantil, representando del 1,5 al 2% de todas las neoplasias malignas. El manejo inicial del carcinoma diferenciado de tiroides, debe incluir la tiroidectomía total, tratamiento ablativo del lecho tiroideo con yodo 131(I-131) y terapia supresora de tirotrópina (TSH) con levotiroxina (LT4). La valoración de persistencia o recurrencia de enfermedad se realiza periódicamente con la determinación de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina y rastreo con yodo 131. El carcinoma papilar no controlado metastatiza a linfáticos y pulmón. Las metástasis captantes de I-131 son sensibles a las dosis ablativas de este compuesto. Estudios recientes han mostrado que el ácido retinoico actuando sobre las vías metabólicas implicadas en la captación de yodo, puede inducir en un 20-50% la rediferenciación de las células tiroideas. El tratamiento es generalmente bien tolerado y los efectos secundarios más frecuentes son sequedad de mucosas e hipertrigliceridemia.

Caso clínico: Niño de 9 años de edad que consulta por una masa cervical izquierda de 6 meses de evolución, tos y alteraciones de la voz sin otra sintomatología asociada.

Exploración física inicial: Peso 34,6 kg, Talla 138,5 cm. Buen estado general. Prepuberal. Destaca tumoración cervical izquierda fusiforme de 4-5 cm dolorosa a la palpación en lóbulo tiroideo izquierdo. Adenopatías supraclavicular izquierda y laterocervicales rodaderas.

La analítica básica así como la función tiroidea fue normal. Tras realización de ecografía y gammagrafía tiroidea se confirma nódulo no captante tiroideo y se realizó cirugía con diagnóstico en biopsia intraoperatoria de carcinoma papilar de tiroides. El informe anatomopatológico confirma neoplasia epitelial infiltrante con patrón papilar complejo con extensión a tejido extratiroideo por lo que se realizó tiroidectomía total y vaciamiento linfático.

En el primer rastreo corporal con I-131 (6 mCi) se objetivan metástasis pulmonares por lo que recibe dosis ablativa con radioyodo (100 mCi), que se repite cada 6 meses por persistencia de captación en los rastreos. Tras la quinta dosis de radioyodo, no se aprecia captación en los nódulos pulmonares a pesar de la persistencia de tiroglobulina > 1000 ng/ml (N < de 5 ng/ml) e imágenes de múltiples nódulos pulmonares en TAC. Para inducir la rediferenciación tumoral se administra tratamiento con ácido retinoico a dosis de 1 mg/kg/día durante 3 meses, sin efectos secundarios excepto sequedad mucosa labial. Con este tratamiento consigue captación en el rastreo con I-131 y se administra nueva dosis terapéutica.

Conclusiones: 1. El manejo inicial de carcinoma papilar de tiroides incluye el abordaje quirúrgico (tiroidectomía total), terapia ablativa con I 131 y tratamiento hormonal con LT4 supresor de TSH. 2. En los casos de carcinoma papilar de tiroides metastático sin captación del isótopo se plantean diferentes opciones entre las que se encuentra el tratamiento con ácido retinoico. 3. En nuestro caso el tratamiento indujo una rediferenciación tumoral, que está permitiendo continuar el tratamiento con yodo a dosis ablativas.

71

CONVULSIÓN ATÍPICA SIN RESPUESTA AL TRATAMIENTO COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN CLÍNICA DEL DÉFICIT DE GLUTAMATO DESHIDROGENASA

A. Vela Desojo, A. Aguayo Cardenas, I. Rica Etxebarria, P. Martul Tobío y M.J. Martínez González

Hospital de Cruces. Pediatría. Bizkaia.

Introducción: En un niño mayor la hipoglucemia se manifiesta clínicamente por síntomas derivados tanto de la falta de energía como por aumento de las hormonas contrainsulares. Sin embargo en un lactante la sintomatología es difícil de apreciar. Las convulsiones en muchas ocasiones son el único síntoma, de ahí la importancia de la monitorización de la glucemia en los casos de convulsiones sin etiquetar.

Caso clínico: Niña remitida a los 23 meses desde las consultas de Neuropediatría por hipoglucemia asintomática (27 mg/dl) en el control de niveles de valproato.

Antecedentes personales: Embarazo controlado, en tratamiento con Depakine y Luminal. Parto mediante cesárea por falta de progresión de parto. PN: 2.200 gr. Ingresado en la unidad neonatal por depresión respiratoria. Desde los tres meses episodios convulsivos inicialmente etiquetados de espasmo del sollozo. En tratamiento con Valproato desde los 21 meses sin resultado por episodios convulsivos (EEG, RNM, analítica normales).

Antecedentes familiares: Madre epiléptica en tratamiento con Depakine. Refiere hipoglucemia al nacimiento.

Exploración física: Peso: 10,95 kg (p10-p25); Talla: 80 cm (p3). Fenotipo normal. Normocoloración de piel y mucosas. Cuello normal. Auscultación cardiopulmonar y abdomen normales. Prepuberal.

Exploraciones complementarias: En dos ocasiones con ayuno prolongado no presenta hipoglucemia. Continua en casa con crisis. Ingresa.

Glucemia: 40 mg/dl, Insulinemia: 11 µU/ml, Índice glucosa/Insulina: 3,6 Amonio: 160 mg/dl. Resto normal.

Evolución: Ante estos hallazgos se sospecha de un déficit de Glutamato-deshidrogenasa. Se inicia el tratamiento con Diazóxido (10 mg/kg/día) y vitamina B6 (300 mg/12 horas). Desde el primer momento del tratamiento con B6 deja de presentar convulsiones. No ha presentado en todo el año de tratamiento ningún episodio convulsivo y como único efecto secundario presenta rechazo parcial de la comida pero con una ganancia ponderal normal.

Dada la herencia autosómica dominante del déficit de Glutamato deshidrogenasa y los antecedentes convulsivos se realiza estudio a la madre presentando el mismo cuadro. Se suspende el tratamiento anticonvulsivante y se inicia el tratamiento con

vit B6 y Diazóxido con una respuesta espectacular: ausencia de convulsiones, actividad aumentada con una mejoría en la calidad de vida muy importante.

Comentarios: 1. La hipoglucemia en lactantes es difícil de diagnosticar por una clínica más inespecífica, por lo que ante todo niño con convulsiones sin filiar hay que realizar glucemias inter-intracrisis. 2. En el déficit de glutamato deshidrogenasa las hipoglucemias pueden ser esporádicas, mejora con la edad y la hiperamoniemia no afecta de forma importante al desarrollo intelectual. 3. El tratamiento con diazóxido asociado o no a vit B6 es el tratamiento ideal en estos pacientes.

72 INTOLERANCIA A LA GLUCOSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE HEMOPATÍAS MALIGNAS SOMETIDOS A UN TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Y CON SUPERVIVENCIA PROLONGADA

R. Tomasini, D. Yeste, T. Olivé¹, M. Albisu, M. Clemente, M. Gussinyer y A. Carrascosa

¹Hospital Materno Infantil Vall d'Hebrón. Servicio de Endocrinología Infantil. Servicio de Oncohematología Pediátrica. Barcelona.

Introducción: Los pacientes portadores de un trasplante de médula ósea (TMO) en la infancia y con supervivencia prolongada presentan riesgo de tener insulinoresistencia, estados de intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico sin que su etiopatogenia esté suficientemente establecida.

Objetivos: Determinar la frecuencia de intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes que recibieron un TMO.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo de 19 pacientes (10 varones) de edades comprendidas entre 10 y 27 años (19,9 ± 4,7) con un Z-score del IMC 0,96 ± 5,0 evaluados a los 8,4 ± 3,4 años de haber recibido un TMO alogénico. Pacientes: 9 tenían leucemia linfoblástica aguda, 10 leucemia mieloide aguda y uno linfoma linfoblástico Tipo B. Todos habían recibido quimioterapia de acondicionamiento con Ciclofosfamida y Etopósido e irradiación corporal total (14 Gy) previo al trasplante. Se determinó la tensión arterial, el perímetro de la cintura y de la cadera; fracciones de los lípidos plasmáticos; parámetros inflamatorios y se les practicó un Test de Tolerancia Oral a la Glucosa (TTOG).

Resultados: La frecuencia de intolerancia a la glucosa en los pacientes sometidos a un TMO fue de 15,7% (3 pacientes). Los pacientes con intolerancia a la glucosa presentan valores más elevados y estadísticamente significativos de insulina basal (26,7 ± 13,4 vs. 10,9 ± 6,7; p < 0,05) y del índice HOMA (5,4 ± 3 vs. 2,2 ± 1,6; p < 0,05) respecto a los pacientes con TTOG normal; y valores más disminuidos y estadísticamente significativos del índice Quicki (0,49 ± 0,07 vs. 0,62 ± 0,08; p < 0,05). El valor del Z-score de IMC de las dos poblaciones analizadas no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ellas y se sitúan en el rango de la normalidad (TMO con TTOG intolerante -0,03 ± 1,5; TMO con TTOG normal 1,1 ± 5,4). No se han observado diferencias estadísticamente significativas en las cifras de tensión arterial, índice cintura/cadera, perfil lipídico o parámetros inflamatorios entre los dos grupos.

Conclusiones: Un significativo porcentaje de adolescentes y adultos jóvenes supervivientes a largo plazo de un TMO presentan estados de intolerancia a la glucosa. En nuestros pacientes esta complicación tardía del TMO es independiente del

grado de adiposidad. Es preciso el seguimiento longitudinal de estas poblaciones con objeto de determinar el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

73 VALORES SÉRICOS DE LEPTINA Y SU RELACIÓN CON EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y GLUCEMIA EN LA POBLACIÓN INFANTIL DE ALICANTE

L. Ruiz Pérez, M. Zapico, R. Alfayate, A. Zubiaur, J. Sanchez-Paya y J. Flores

Hospital General Universitario de Alicante. Endocrinología Infantil. Alicante.

Introducción: El incremento en la prevalencia de la obesidad infantil en el niño y adolescente está aumentando en las últimas décadas, con el evidente riesgo a desarrollar síndrome metabólico. Según diferentes autores, los niveles de leptina están elevados en la mayoría de los niños con obesidad, ya que la producción de leptina es proporcional a la masa de tejido adiposo.

Objetivo: Estudiar los niveles séricos de leptina en la población infantil (6-11 años) de la provincia de Alicante y relacionarlos con el índice de masa corporal (IMC) y la glucemia.

Material y métodos: Estudio observacional de tipo transversal, que incluye 314 niños (166 varones y 148 hembras) de edades comprendidas entre los 6 y 11 años, que fueron elegidos de manera aleatoria entre la población escolar alicantina. Se determinaron el peso, la talla, índice de masa corporal (IMC) y los niveles séricos de glucemia y leptina.

Resultados: Niveles séricos de glucemia y leptina, expresados como la media ± desviación típica (DE):

		N	Media ± DEN		N	Media ± DE	
Glucemia (mg/dl)	Niños	166	81,96 ± 8,29	Leptina (mg/dl)	Niños	166 ± 8,50	
	Niñas	148	80,67 ± 7,83		Niñas	148	12,86 ± 9,17
	Total	314	81,32 ± 7,98		Total	314	10,76 ± 8,73.
		p = 0,17				p = 0,00.	

Niveles séricos de glucemia y leptina, expresados como la media ± DE, según edad:

		N	Media ± DE		N	Media ± DE	
Glucemia (mg/dl)	6 años	35	78,69 ± 8,80	Leptina (mg/dl)	6 años	35	7,33 ± 8,48
	7 años	57	79,32 ± 7,63		7 años	57	10,36 ± 8,54
	8 años	57	81,70 ± 8,87		8 años	57	10,48 ± 9,08
	9 años	61	82,21 ± 8,53		9 años	61	11,27 ± 9,11
	10 años	49	81,41 ± 7,18		10 años	49	11,71 ± 8,77
	11 años	55	83,80 ± 7,54		11 años	55	11,57 ± 9,37
		p = 0,01				p = 0,07.	

La media de glucemia y leptina plasmáticas en la población infantil de Alicante es de $81,32 \pm 7,98$ y $10,76 \pm 8,73$, respectivamente. Hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios séricos de leptina, según sexos ($p < 0,05$).

Existe una débil correlación estadísticamente significativa entre el valor de IMC y los valores de glucemia (coeficiente de correlación, $r = 0,115$), así como entre los valores de glucemia y leptina plasmáticas ($r = 0,118$). Así mismo, existe una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre el valor de IMC y los valores de leptina plasmática ($r = 0,583$).

Conclusiones: En nuestra población estudiada, al igual que en otros estudios publicados, existe un dimorfismo sexual que se mantiene en todas las edades, presentando las niñas valores de leptina séricos más elevados que en los niños, para grados similares de IMC.

En la actualidad disponemos de pocos datos sobre valores de referencia de leptina sérica en la población infantil y de su posible utilidad como marcador del manejo terapéutico en niños obesos. Está descrito que la reducción de peso en estos niños se acompaña de una reducción paralela de los niveles plasmáticos de leptina.

Bibliografía:

1. Wiesner G, Vaz M, Coller G, et al. Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2270-2274.
2. Geldszus R, Mayr B, Horn R, Geisthovel F, Von zur Muhlen A, Brabant G. Serum leptin and weight reduction in obesity. *Eur J Endocrinol* 1996;135:659-662.

Agradecimientos: A los laboratorios Lilly por su colaboración en este estudio.

74

SÍNDROME DE AMILOIDOSIS POIQUILODÉRMICA-LIKE, RESISTENCIA A LA INSULINA Y ACANTOSIS NIGRICANS(?)

L.M. Prieto Tato, J. Sánchez, E. Álvarez, P. Unamuno y M. Berrocal

Hospital Universitario de Salamanca. Unidad de Endocrinología Infantil y Servicio de Dermatología. Salamanca.

Introducción: La amiloidosis cutánea (AC) es una enfermedad caracterizada por depósito de material basófilo (amiloi-de) en la dermis papilar. De significado diferente, hay formas primarias -macular, liquenoide, nodular y la rara variante poi-quiloderma-like- en las que no existe afectación sistémica y deben distinguirse de las formas secundarias o concomitantes con enfermedades sistémicas o de carácter paraneoplásico. Se ha descrito AC en pacientes con mieloma múltiple y con neoplasias endocrinas múltiples (MEN). El diagnóstico diferencial en ocasiones resulta difícil.

Caso clínico: Niña remitida a los 9 años a la Unidad de Endocrinología Pediátrica por signos puberales adelantados (Tanner S2-P3-A2). Se constató una moderada obesidad (IMC $> P97$) de origen probablemente mixto y la existencia de zonas de acantosis nigricans que se relacionaron con una incipiente resistencia a la insulina (insulina basal $22 \mu\text{IU/ml}$, G/I 3.2, HOMA 3.8). Resto de parámetros bioquímicos normales. Actividad gonadotropínica normal para Tanner 2. Evolución

clínica y bioquímica satisfactoria con normas higiénico-dietéticas habituales. Más tarde la paciente fue evaluada por dermatólogos, que al haber diagnosticado antes AC al padre, una hermana mayor y otros familiares de la rama paterna no dudaron al sospechar que se trataba de un caso más en el seno de la familia. Describieron las lesiones cutáneas, extensas, como de aspecto reticulado en las que alternan eritema, telangiectasias y áreas hipopigmentadas con zonas de atrofia. En pliegues pigmentación de aspecto acantósico. Al microscopio se observa, previa tinción con hematoxilina-eosina de la pieza obtenida por curetaje del dorso de la mano, moderada acantosis e hiperosteoqueratosis; cuerpos apoptóticos intraepidérmicos y fenómenos de degeneración eosinófila a nivel de células basales. En dermis papilar ectasia y depósitos de material basófilo (amiloi-de) que resaltan con cristal violeta. Esta estructura es muy característica de la variante poi-quilodérmica-like de AC primaria. Aún así se consideró prudente descartar una enfermedad sistémica y un hiperparatiroidismo. El nivel de PTH intacta (100 pg/ml), la isoenzima ósea de FA ($85,22 \text{ U/L}$) y la deoxipiridinolina libre ($15,6 \text{ nM/nM Cr}$) estaban por encima de rango, pero eran normales el crosslap de degradación ($0,813 \text{ ng/ml}$), la calcitonina (1 pg/ml), calcemia ($10,5 \text{ mg/dl}$), fosfato ($4,6 \text{ mg/dl}$), índice Ca/Cr ($0,14$), calciuria (5 mg/kg/24 h), fosfaturia ($12 \text{ mg/kg/24 horas}$), aclaramiento y RTP. Serie ósea sin alteraciones. Maduración ósea superior en un año a la edad cronológica. El resto de parámetros bioquímicos (perfiles hepático y lipídico, proteinograma, inmunoglobulinas, leptina, autoinmunidad, orina) eran normales. También fueron normales el estudio hormonal tiroideo, y las trofinas hipofisarias, en tanto que los esteroides gonadales tenían valores adecuados para la edad ósea y estadio puberal.

Discusión: El carácter primario del depósito de amiloide no parece ofrecer dudas al no existir una enfermedad de fondo. El diagnóstico -morfológico y, sobre todo, histológico- pasó desapercibido en la primera evaluación de la paciente cuando sólo llamó la atención una supuesta acantosis nigricans que junto a la obesidad y a la pequeña pero cierta resistencia a la insulina indujo a centrar la atención en esos aspectos endocrinológicos.

La forma de AC primaria que presenta la paciente se corresponde con el tipo sindrómico (PCAS) descrito por Ogino y Tanaka en 1972, que afecta a adultos relativamente jóvenes y origina extensas lesiones poi-quilodérmicas con depósito de amiloide. Existe un tipo común que es muy diferente y se corresponde con el que describieron Moschionini y John en 1936 en adultos de más de cincuenta años que tenían lesiones poi-quilodérmicas con depósito de amiloide más circunscritas y de aspecto más polimorfo.

La etiología es incierta y aunque se piensa que agentes externos como las dioxinas y la radiación solar pudieran dañar los queratinocitos, en este caso no se recogen circunstancias especiales. Se ha propuesto un patrón de herencia autosómica recesiva al que podría deberse la afectación de varios miembros de la familia.

Comentario final: Aunque esta forma de AC no implica al sistema endocrino, la dificultad para diferenciar otras formas en las que sí está implicado (MEN) y las circunstancias que se dieron en la paciente en los primeros instantes (obesidad, resistencia a la insulina, adelanto puberal) justifican nuestro interés por el caso.

75

OBESIDAD INFANTIL A DEBATE. ¿DEBEMOS REVISAR LOS CRITERIOS DE NORMALIDAD?

I. Díez López y A. Rodríguez Estevez

Hospital de Txagorritxu. Servicio de Pediatría. Sección Endocrinología Infantil. Vitoria. Alava.

Introducción: La obesidad esta presentando un alarmante incremento en nuestra población infantil, consumiendo de forma progresiva un mayor número de recursos sanitarios; siendo necesario delimitar y clasificar de forma correcta a estos niños. El peso y el IMC son las herramientas mas utilizadas en Atención Primaria.

Objetivos: estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes remitidos a una consulta hospitalaria de obesidad desde las consultas de Pediatría de Atención Primaria de nuestra Área de Salud (Álava), valorando los métodos de clasificación antropométrica.

Material y métodos: Pacientes valorados en Consulta de obesidad desde Junio 2002 a Mayo de 2005. Se estudiaron variables sexo, peso, talla, IMC y pliegues/perímetros en la primera consulta. Se expresaron estas variables como SDS

Uso de tablas de referencia Orbegozo 1986/2004. SPSS vs 11.0

Resultados: Se estudiaron 92 pacientes, 39% niños (36/92) y 61% niñas (56/92). Edad media de 10,22 años, peso medio de 53 kgrs, IMC medio de 25,41 kg/m².

Se midieron perímetros y pliegues subcutaneos.

Existen diferencias significativas en la catalogación de sobrepeso según se utilice tablas clásicas (1985) o las nuevas tablas de referencia 2004, con una infraestimación (sí se usan las nuevas tablas) del 33% de los pacientes con sobrepeso (> 2 SDS) en el caso de los niños, o del 28% en el caso de las niñas. Significación estadística (p < 0,05). Esto se reduce en el caso de valorar IMC, siendo la infraestimación del 27% en niños y del 8% en niñas.

Para evitar una infraestimación, con pérdida de sensibilidad y valor predictivo positivo en el uso de las variables peso e IMC como definidoras de sobrepeso seria necesario un punto de corte por debajo de 0.65 SDS respecto al utilizado en la actualidad.

Conclusiones: El uso de nuevas tablas de referencia realizadas sobre una población con más peso llega a infraestimar el número de pacientes afectos. Recomendamos la determinación de IMC para minimizar este hecho.

Sería necesario abrir un debate ante a necesidad de establecer nuevos criterios diagnósticos de sobrepeso en la población actual infantil, así como reevaluar periódicamente las diferentes tablas de referencia utilizadas en cada región.

76

PROBLEMÁTICA RELACIONADA CON LA CATALOGACIÓN DE LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL

M.J. Martínez Sopena, M.P. Redondo del Río, D. Redondo Merinero, F. Conde Redondo, A. Arranz Alonso y M. Alonso Franch

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Valladolid.

Introducción: La epidemia actual de obesidad en los países desarrollados ha obligado a diferenciar en la edad adulta a través del Índice de Masa Corporal (IMC), distintos tipos de so-

brepeso (I y II) y obesidad (I, II, III mórbida, IV severa). No existe un consenso tan amplio para la catalogación de obesidad en la etapa pediátrica y adolescente: las variaciones del IMC obligan a agrupar los valores en un sistema de percentiles: por encima del P85 y el P95 para edad y sexo, colocaremos respectivamente sobrepeso y obesidad. Tales percentiles del IMC deberían correlacionarse con los respectivos P85 y P95 de la medida de los pliegues cutáneos (P.Tricipital en particular, relacionado con la masa grasa individual). Ambas metodologías de detección de obesidad (IMC, PT) son las utilizadas de forma común para detección y sentar prevalencia e incidencia de obesidad infanto-juvenil, dejando otros procedimientos (bioimpedancia, absorciometría, etc) para estudios especializados.

Material y métodos: Contrastamos los datos del IMC y PT en una muestra de 5.126 niños y niñas (0-18 años, 1999). Disponemos asimismo de los datos correspondientes de masa grasa obtenidos por bioimpedancia que utilizaremos como control, así como datos complementarios de una encuesta de actividad física, práctica deportiva, horas de TVE, antecedentes personales y familiares.

Resultados: La concordancia en la tabla de contingencia entre categorías de IMC y PT, establece que la relación resulta adecuada para los sujetos con IMC < P85 y PT < P95. En la categoría de sobrepeso por el IMC, un 86% de sujetos presentan concordancia entre IMC y PT. Existe un 14% de individuos con PT > al P95 (supuestos obesos) que no son considerados como tales por el IMC. Finalmente, la concordancia en la categoría de IMC > P95 es todavía menos efectiva puesto que el 45,4% no tienen un PT en P > 95. Tan sólo en un 54,6% de los casos coincide la valoración IMC > P95 y el PT > 95. No existe ninguna relación o distribución peculiar relacionada con el sexo y la edad y obtenemos la relación de los hallazgos de esta catalogación con la bioimpedancia y otros datos de la encuesta general.

Índice de masa corporal (IMC: P < 85; P 85-95, P > 95) frente a pliegue tricípital (PT:P < 95, P > 95)

	IMC < P 85	IMC P85-P95	IMC > P95
P T (Percentil < 95)	99,34%	86%	45,4%
P T (Percentil > 95)	0,65%	14%	54,6%

Comentarios: En los sujetos normales existe una buena correlación entre IMC y PT, que se altera notablemente en situaciones de sobrepeso y obesidad. Dejan de identificarse como obesos, sujetos que tienen sobrepeso según el IMC y por el contrario son considerados obesos por el IMC, individuos con PT < al P95. Por lo tanto, dependiendo de la metodología empleada podemos estar manejando cifras de prevalencia de obesidad que no son auténticas para la población general. Puede especularse como razones para estos hallazgos en el obeso: la dificultad metodológica para la medida del pliegue cutáneo así como inadecuada extrapolación de grasa periférica con grasa central y con patrón de distribución de la masa grasa en general. La utilización de la bioimpedancia como estudio básico en la obesidad infantil y juvenil es un probable objetivo a corto plazo en las consultas de endocrinología y en estudios poblacionales.

77

HÁBITOS ALIMENTARIOS Y AUTOPERCEPCIÓN DEL SOBREPESO/OBESIDAD EN UNA POBLACIÓN DE ESCOLARES DE LA ZONA DE SARRIÀ-SANT GERVASI DE BARCELONA

M. Peitx Triay, P. Albiol, R. Nogues y G. Cuatrecasas

Centro Médico Teknon. Barcelona. Endocrinología y Nutrición. Barcelona.

Objetivos: Evaluar la ingesta realizada en el desayuno/cena (comidas en casa) y la autopercepción del peso corporal, en un grupo de escolares que acudieron a nuestro centro para asistir a jornadas divulgativas sobre alimentación equilibrada (2004-2005).

Material y métodos: Se realiza un recordatorio alimentario de 24 h el día anterior a la charla (que no coincidiera con día festivo o jornada futbolística) a un total de $n = 598$ escolares, con edades comprendidas entre 12 y 17 años (edad media = 14,1 años, 67,3% niñas y 32,6% niños). Se registra asimismo peso y talla y se calcula su índice de masa corporal (p IMC). Todos pertenecen a escuelas privadas/concertadas del barrio de Sarrià-Sant Gervasi de Barcelona (7 centros).

Resultados: 1. Hábitos alimentarios: el 71% realizan un desayuno insuficiente (28% sólo un lácteo, 24% sólo una pieza de fruta, 19% sólo líquidos), y un 10% desayunan bollería. Del 19% que come un desayuno aceptable, un 9% presenta sobrepeso u obesidad, a diferencia de un 17% con sobrepeso u obesidad que corresponde al grupo que no desayuna correctamente ($p < 0,05$). Sólo en un 4% de los encuestados la cena consiste en un 1er plato, un 2º y un postre (el resto: 18% dulces, 16% embutido, 13% cena igual que desayuna, 11% fruta y/o láctico, 9% platos preparados o fritos, 7% bocadillo). En este grupo no existen diferencias en cuanto a prevalencia de obesidad en función de si la cena es correcta. 2. Desviación entre autopercepción y antropometría real: la prevalencia de sobrepeso (p85) era del 12% y la de obesidad (p95) era del 7%, sin embargo existía una autopercepción de sobrepeso en un 17% de los niños y en ningún caso de obesidad. Existía una sobrevaloración del sobrepeso en 7% de los escolares, siendo niñas el 95% de los casos.

Conclusiones: Los niños que desayunan de manera insuficiente tienen una incidencia de sobrepeso y obesidad estadísticamente significativa comparada con los que desayunan aceptablemente. En familias de nivel socioeconómico medio-alto interesadas en el tema de la nutrición, el 81% de los escolares presenta hábitos incorrectos en el desayuno y el 96% en la cena, reproduciéndose los mismos datos que en poblaciones más amplias. La sobrevaloración de sobrepeso es más frecuente en chicas y el concepto de obesidad no es aceptado en estos pacientes.

78

HÁBITOS ALIMENTARIOS Y ACTIVIDAD FÍSICA EN NIÑOS OBESOS PREPUBERALES CONTROLADOS EN EL HOSPITAL DE SABADELL

V. Aldecoa Bilbao, R. Corripio, O. Carro, A. Caixàs, J. Vioque, R. Nosàs y J. Rivera

Hospital de Sabadell-Corporación Parc Taulí. Unidad Endocrinología Pediátrica. Unidad Diabetes Endocrinología y Nutrición. Servicio de Pediatría. Sabadell. Barcelona.

Introducción: La obesidad infantil presenta proporciones epidémicas en los países desarrollados. La evaluación de la in-

gesta, hábitos dietéticos y la actividad física contribuye a conocer la influencia de los factores ambientales en esta enfermedad.

Objetivo: Evaluar la dieta y la actividad física en una muestra de niños obesos prepuberales controlados en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Realizamos encuesta dietética a las madres de 44 niños (23 niñas) obesos, prepuberales, de 6-10 años de edad visitados por primera vez en nuestra unidad en el año 2005, utilizando un cuestionario de frecuencia alimentaria validado y adaptado para la edad infantil, y otro sobre actividad física; comparando los resultados con las recomendaciones y objetivos nutricionales vigentes en España para niños de la misma edad.

Resultados: La edad media de los niños es de 8.1 años ($DE \pm 1,08$) siendo el índice de masa corporal medio de 26,02 kg/m^2 ($DE \pm 2,47$) (rango: 21,68-33,22). La ingesta energética media diaria es de 1912.6 Kcalorías ($DE \pm 375,5$); dos tercios de los niños consumiendo > 2.000 kcal/día. Las proporciones de ingesta energética procedentes de proteínas, hidratos de carbono y grasas es de 15,33%, 40,85% y 43,83% respectivamente (monoinsaturadas 22,8%, saturadas 11,2% y poliinsaturadas 6,7%). El 60% de los pacientes no alcanzan las recomendaciones de ingesta de fibra, más del 40% no alcanza los 60 mg/d de vitamina C, más del 70% no supera los 300 mcg/d de ácido fólico y más del 70% no llega a ingerir 800 mg de calcio al día. Respecto al consumo de alimentos, un 50% de los niños ingiere menos de 2 productos lácteos al día. Solo un 20% de los niños consumen 3 ó más frutas ó verduras al día, y ninguno alcanza el objetivo de 5 raciones al día. La mitad de los niños obesos consume 4 ó más dulces al día, 2 raciones de carne ó más y menos de media ración de pescado.

El tiempo medio empleado para comer es de 17,2 minutos ($DE \pm 10,5$); un 83% de niños refiere comer rápido y un 68% ve la televisión durante las comidas. Un 50% practica 2 o más horas de deporte extraescolar pero un 49% no camina más de 20 minutos al día. El consumo diario medio de televisión es de 2 horas ($DE \pm 1,1$), viéndola un 25% de niños 3 ó 4 horas, y un 40% de niños juegan con videojuegos media hora diaria.

Comentarios: Un alto porcentaje de niños obesos tratados en nuestro servicio muestran: a) Un consumo elevado de calorías a expensas de una ingesta elevada de grasas e hidratos de carbono refinados que superan ampliamente los objetivos nutricionales actuales y un bajo consumo de vitaminas antioxidantes relacionado con el bajo consumo de frutas y verduras. b) Una baja actividad física asociada a un exceso de sedentarismo.

79

RELACIÓN ENTRE EL PESO AL NACIMIENTO Y EL PESO EN LA INFANCIA

E.M. Barrios González¹, M.E. Suárez² y M. Ruiz Pons³¹Centro de Salud de Playa San Juan. ²Centro de Salud de Valle Guerra.

Unidad de Nutrición Pediátrica del Hospital Ntra. Sra. de Candelaria.

^{1,2}Atención Primaria. Servicio de Pediatría del Hospital Ntra. Sra. de Candelaria. Guía de Isora. S/C de Tenerife.

Objetivo: Investigar la relación entre el peso al nacimiento y la obesidad infantil.

Método: Se recogieron datos procedentes de las historias clínicas de 117 pacientes de 9,6 años (rango 4,16-16), de dos

centros de salud. De ellos 40 pesaron < 2500 gr al nacer (I), 41 entre 2.500 y 4.000 gr (II) y 36 > de 4.000 gr (III).

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y sus percentiles en base a los datos somatométricos obtenidos en las revisiones de salud.

Resultados: El IMC del grupo I ha sido significativamente menor al de los grupos II y III a los 8 y 11 años:

8 años:

grupo I $15,52 \pm 1,3$ vs grupo II $19,69 \pm 7,15$; $p = 0,012$.

grupo I $15,52 \pm 1,3$ vs grupo III $21,7 \pm 4,96$; $p = 0,000$.

11 años:

grupo I $17,71 \pm 2,42$ vs grupo II $20,09 \pm 2,3$; $p = 0,023$.

grupo I $17,71 \pm 2,42$ vs grupo III $23,82 \pm 6,9$; $p = 0,031$.

Entre los grupos II y III no existen diferencias estadísticamente significativas.

Existe una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre el peso al nacimiento y el IMC en edades posteriores, siendo esta correlación más alta a partir de los 11 años. (11 años: $r = 0,525$, $p = 0,002$; 12 años: $r = 0,66$, $p = 0,014$; 13 años: $r = 0,62$, $p = 0,031$; 14 años: $r = 0,679$, $p = 0,011$).

Al igual que en otros estudios, existe una alta correlación entre el IMC a partir de los 4 años y el IMC a los 11 años. (4 años: $r = 0,898$, $p = 0,000$; 5 años: $r = 0,956$, $p = 0,000$; 6 años: $r = 0,917$, $p = 0,000$).

Si dividimos los niños del grupo I en dos subgrupos según alcanzaran o no el percentil 10 de IMC al año de vida y, posteriormente, comparamos sus IMC a los 6,8 y 11 años, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los dos subgrupos.

Conclusiones: Los niños con menos de 2.500 gr al nacimiento, permanecen con IMC más bajos que el resto de niños de su edad, a lo largo de la infancia. Cuanto mayor es el peso al nacimiento, mayor es el IMC en edades posteriores.

80 IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS DIFERENTES CRITERIOS UTILIZADOS PARA DEFINIR LA OBESIDAD EN LA EDAD PEDIÁTRICA

M. López Canapé, E. Lara, L. Golmayo, A. Carcavilla, M. Martín, R. Barrio y M. Alonso

Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Pediatría. Madrid.

Introducción: En el adulto, los puntos de corte del índice de masa corporal (IMC) que definen sobrepeso y obesidad están universalmente aceptados. En la actualidad, se recomienda la utilización de los criterios de la International Obesity Task Force (IOTF) en la edad pediátrica.

Objetivo: Comparar las tablas españolas (Hernández y cols) de IMC con las tablas de Cole (IOTF) para la definición de obesidad en la edad pediátrica. Evaluar si el uso de criterios diferentes de obesidad conlleva variaciones en cuanto a la presencia de componentes de síndrome metabólico (SM) en nuestra serie pediátrica obesa.

Material y métodos: 431 niños (4 a 18 años) obesos con IMC > 2DE para Hernández se reclasificaron en sobrepeso u obesidad según los criterios de la IOTF. Para la evaluación del SM utilizamos los criterios de Cook (2003) modificados. Definimos

insulino resistencia (IR) por HOMA > 2,5 y/o insulina basal > 15 mcU/ml o pico > 150 o > 75 a los 120' de la SOG.

Resultados: El 78% de nuestra población obesa mantenía los criterios de obesidad, mientras que el 22% tenían sobrepeso según IOTF.

(%)	Obesidad (n=338)	Sobrepeso (n = 93)	p
Varones	53	46	ns
Prepuberales	53	27	0,000
TA>p95	23	21	ns
AGA (> 100 mg/dl) y/o ATG (> 140 mg/dl)	6,2	9,7	ns
Triglicéridos > 110 mg/dl	16	15	ns
HDL < 40 mg/dl	27	25	ns
IR	51	37	0.012

No se encontró diferencia estadísticamente significativa por sexo, pero sí por edad y estadio puberal (ver tabla). No hubo diferencias en la prevalencia de los componentes de SM.

Conclusiones: Las Tablas de Hernández vs IOTF sobreestiman la presencia de obesidad en la edad pediátrica. Sin embargo, no encontramos implicaciones clínicas sobre la presencia de SM, lo que subraya la importancia de los otros factores de riesgo en el desarrollo del SM.

81 PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN OBESA SEGÚN DISTINTAS DEFINICIONES

P. Prieto Matos, Navas, A. Carretero, C. Muñoz Lopez, C. Criado Muriel, J. Prieto Veiga.

Hospital Universitario de Salamanca. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Salamanca.

Introducción: De forma paralela al incremento de la prevalencia de la obesidad ha surgido el concepto de Síndrome Metabólico (SM). Actualmente existen diferentes formas de definir este síndrome, las más destacables son la del Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program (ATP-III) y la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero hay otras. Estas disparidades provocan que, en ocasiones el mismo paciente pueda ser incluido o excluido del diagnóstico de SM.

Objetivos: Analizar las diferencias que pueda haber en la prevalencia de SM en la población infantil obesa de acuerdo a las definiciones más conocidas (ATP-III y OMS), y cuales son los criterios más importantes de SM en la población infantil

Método: Se analizó una población obesa comprendida entre 7 y 15 años, sin patologías asociadas, que acuden por primera vez a la Unidad de Endocrinología Infantil del Hospital Universitario de Salamanca. En ellos se calcula la prevalencia de SM según distintas definiciones.

Resultados: Se estudiaron 30 pacientes, de los cuales el 40% son varones. La edad media de nuestra población fue de 11,48 años. La prevalencia de SM si seguimos los criterios expuestos por la OMS es de 30% y de acuerdo a los criterios de la ATP-III es de 16,67%. De los casos existentes según la ATP-III coinciden un 80% respecto a los de la OMS. Los criterios que más cumplieron nuestra población fueron resistencia a la insulina y

alteración en índice cintura cadera. Los criterios con menos prevalencia fueron la hipertensión y la microalbuminuria.

Conclusión: La prevalencia de SM es mayor con los criterios de la OMS. La resistencia a la insulina es el aspecto más importante del SM. Es necesario unificar criterios de diagnóstico pediátrico del SM para conseguir un óptimo manejo de este problema clínico en el niño.

82 INTOLERANCIA A LA GLUCOSA, DIABETES MELLITUS TIPO II (ITG), EN UNA POBLACIÓN DE ADOLESCENTES OBESOS

N. Cabriny Pérez, M.J. Pisonero, A. Armenteras, J. Ajram y J.M. Cuatrecasas

Hospital Universitario Sagrat Cor. Barcelona. Pediatría. Barcelona.

Introducción: En las últimas décadas, la obesidad ha aumentado de forma alarmante, siendo el factor de riesgo más importante para el desarrollo de diabetes Mellitus tipo II. (DM2) estrechamente relacionada con la intolerancia a la glucosa (ITG)

Objetivos: Analizar la incidencia de DM2 e ITG en un grupo de adolescentes obesos, comparándolos con un grupo control de obesos normoglicémicos

Material y métodos: se estudiaron 230 adolescentes obesos (132 mujeres y 98 hombres), se comparó con un grupo de 72 adolescentes obesos presentaban normoglicemia (49 mujeres y 23 hombres) en edades comprendidas entre 10 y 16 años con una media de edad de $14,2 \pm 1,8$.

IMC > P97 (IMC ajustado a edad y sexo) con Z score de IMC $4,8 \pm 1,2$.

Se valoraron: antecedentes familiares, Glucosa basal considerando alteraciones ≥ 110 mg/dl, insulina basal, la existencia de Acantosis Nigricans, Test de Tolerancia oral de glucosa (TTOG) alterado si la GL 2h ≥ 140 mg/dl, la insulina resistencia e intolerancia a la glucosa se determinó HOMA.

Se desestimó la obesidad secundaria.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables a través del programa estadístico SPSS, estableciendo como significativo $p < 0,05$

Resultados	Controles = 72	DM2 = 12	ITG = 9	p
IMC Z score	$2,7 \pm 0,9$	$4,1 \pm 1,2$	$3,8 \pm 0,8$	$p < 0,05$
Insulinemia basal (μ UI/ml)	$20,5 \pm 12,2$	$23,6 \pm 18,2$	$43,2 \pm 47,5$	$p < 0,005$
Insulinemia 2 h (μ UI/ml)	$89,3 \pm 90,6$	$78,2 \pm 70,2$	$287,8 \pm 192$	$p < 0,005$
HOMA	$4,2 \pm 2,9$	$10,9 \pm 3,8$	$11,7 \pm 10,9$	$p < 0,005$

No hubo diferencias significativas en edad, sexo, ni estadio púberal, un 32% del total presentaban Acantosis Nigricans.

Conclusiones: Un número significativo de adolescentes obesos presentan intolerancia a la glucosa.

En los que presentan mayores niveles de insulina y de al IMC, se observa una mayor ITG.

La obesidad es factor de riesgo para el desarrollo de la DM2.

83 RASGOS DEL SÍNDROME PLURIMETABÓLICO EN NIÑOS OBESOS PREPUBERALES CONTROLADOS EN EL HOSPITAL DE SABADELL

G. Viaplana Bartolí, R. Corripio, R. Nosàs, A. Caixàs*, V. Aldecoa, D. Bartoli y J. Rivera

Hospital de Sabadell. Corporación Parc Taulí. Unidad Endocrinología Pediátrica. Unidad Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Servicio de Pediatría. Sabadell.

Introducción: La epidemia de obesidad infantil en los países desarrollados asocia un incremento en los trastornos de la tolerancia a la glucosa y dislipemia ya en fases precoces de la enfermedad. El objetivo del estudio es analizar por primera vez en nuestro medio los rasgos del síndrome plurimetabólico (adaptado de OMS 1999/ ATP III 2001/ IDF 2003) y las características clínicas de los niños obesos prepuberales controlados en nuestro centro.

Pacientes y métodos: Estudio transversal de niños obesos (IMC > p95 para edad y sexo) con estadio de Tanner I controlados en nuestro hospital durante el año 2005, excluyéndose aquellos con endocrinopatía asociada a obesidad o toma de medicación que afecte al peso. Se obtiene consentimiento informado, se realiza anamnesis, exploración física con evaluación antropométrica y de tensión arterial, analítica con perfil lipídico, test de tolerancia oral a la glucosa y cálculo de la resistencia a la insulina según el modelo homeostático (HOMA). Se considera obesidad central, hipertensión arterial (HTA) e hipertrigliceridemia las cifras superiores a 2 DS y HDL bajo las cifras menores a 2 DS de las de referencia según edad y sexo.

Resultados: Se han incluido 49 pacientes (21 varones), de 8 años de edad media (rango 6-10), IMC (kg/m^2) medio de $25,94 \pm 2,88$ DS, ($26 \pm 3,3$ DS niñas y $25,85 \pm 2,27$ DS niños). El 47,9% tienen familiares con diabetes tipo 2, el 27,1% obesidad materna, el 31,9% paterna y el 10,6% en ambos padres. Un 89,4% de los niños presentan obesidad central (85% niños y 92,6% niñas) y un 35,4% acantosis nigricans. El 34% presenta HTA sistólica (10 niñas y 6 niños) y el 8,5% diastólica (3 niñas y 1 niño). Tres pacientes presentan hipercolesterolemia, 4 colesterol-HDL bajo y 4 hipertrigliceridemia. Ningún paciente presenta diabetes, 2 son intolerantes y el resto tienen tolerancia normal a la glucosa. El 37% presentan resistencia a la insulina ($\text{HOMA} > 2$); ésta fue más frecuente en los niños con acantosis nigricans (47% versus 32,2%, $p = 0,317$) y en aquellos con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 (57,1% versus 20,8%, $p = 0,012$).

Comentarios: 1) Los rasgos más prevalentes en nuestra muestra han sido la obesidad central, la HTA y la resistencia a la insulina. Cinco pacientes cumplen al menos 3 criterios para el síndrome plurimetabólico. 2) Los pacientes con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 y con acantosis nigricans presentan más resistencia a la insulina. 3) La obesidad parental es un antecedente común en un considerable porcentaje de niños. 4) Estos son datos preliminares de un estudio que pretende valorar el impacto de la obesidad sobre los componentes del síndrome plurimetabólico.

84 OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO EN DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EDAD PEDIÁTRICA

L. Golmayo Gaztelu, E. Lara, M.López-Capapé, M. Martín, M.Alonso y B. Barrio

Hospital Ramón y Cajal. Pediatría. Madrid.

La insulino resistencia es un factor prevalente en la diabetes tipo 2 y en la obesidad. En la actualidad se discute su importancia en la diabetes tipo 1. Hay pocos estudios que relacionen la insulino resistencia y el sobrepeso en los pacientes con este tipo de diabetes.

Objetivo: 1. Evaluar la presencia de obesidad y síndrome metabólico (SM) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. 2. Analizar si hay relación entre la insulino resistencia y el grado de control glucémico. Pacientes y métodos: Se evalúan los datos de 71 pacientes cuyas características se exponen en la tabla 1. Se recogen datos de IMC, tensión arterial, dosis de insulina en u/kg/día y u/m²sc, HbA1c media del año previo, Triglicéridos, LDLc, HDLc, GOT, GPT, GGT, ácido úrico y microalbuminuria. Se define SM según los criterios de Cook modificados (2003) para adolescentes. Consideramos presencia de SM si existen además de la diabetes, 2 de los 4 siguientes criterios: IMC > 2DE, HTA (> p90 para la Task Force), TG > 110 mg/dl o HDL < 40 mg/dl. Definimos obesidad con IMC > 2DE y sobrepeso IMC entre 1 y 2 DE (Hernandez y cols). Consideramos insulino resistencia (IR) si necesidades de insulina > 1u/kg/día en prepúberes y > 1,5 en púberes.

Edad media (años)	12,8 ± 3,3
Sexo % (varones /mujeres)	55/45
Prepúberes/púberes (%)	28/72
Duración media diabetes (años)	5,1 ± 0,9
IMC (DE)	0,5 ± 0,96
HbA1c media (%)	7 ± 1
Dosis de insulina (U/kg)	0,9 ± 0,2

Resultados: La prevalencia de obesidad es de 5,6% y de SM del 1,4%. La prevalencia de los FRCV se expone en la tabla 2.

IMC > 2DS	5,6%
HTA	7,4%
TG > 110 mg/dl	0%
HDL < 40 mg/dl	6%

El 15% de nuestros pacientes presentan otro factor de riesgo cardiovascular (FRCV) además de la diabetes, 50% en aquellos con antecedentes familiares de obesidad vs 10% en los que no tenían antecedentes (p < 0,059). En el grupo con sobrepeso u obesidad la HbA1c es de 7,3% vs 6,9% en el grupo normopeso (p < 0,05) y la dosis de insulina/m² sc es de 29,4 ± 8 vs 26,5 ± 8 (ns). La prevalencia de insulino resistencia es de 3,9% en púberes vs 0% en prepúberes. Todos los pacientes con IR son puberales y no tienen ningún FRCV. No encontramos diferencias significativas entre los pacientes insulino sensibles e IR ni en la edad ni en la media de HbA1c. No hubo diferencias significativas en los otros factores analizados.

Conclusiones: 1.La prevalencia de obesidad y SM es inferior a la descrita en otras poblaciones pediátricas con DM tipo 1 e incluso en población general y ello a pesar de un buen control metabólico. 2. Los antecedentes de obesidad familiar es un factor de riesgo de obesidad también en estos pacientes. 3. La

presencia de obesidad se asocia a peor control metabólico con mayores necesidades de insulina.

85 RESISTENCIA A LA INSULINA Y ESTRÉS OXIDATIVO EN EL NASH PEDIÁTRICO

J.M. Fernández García, A. Goicoechea Vera, E. Ocete Hita, F. García Iglesias M. Garófano, C. Pérez Ballesteros, J. Salmerón y A. Ruiz-Extremera

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. Endocrinología, Intensivos y Radiología Pediátrica. Granada.

Justificación: La proporción de niños y adolescentes obesos se está incrementando en nuestro medio de forma preocupante. La enfermedad del hígado graso no alcohólico es un problema clínico emergente entre la población obesa. Esta entidad puede ocasionar esteatohepatitis e incluso cirrosis en la edad infantil.

Objetivo: Conocer la prevalencia y de esteatosis y aumento de ALT en la población obesa infantil de nuestro medio, así como los factores implicados en su desarrollo.

Método: Estudio prospectivo de 119 Pacientes pediátricos obesos con un IMC>percentil 95 y edades comprendidas entre 4 y 15 años. Se determinó ALT, glucosa, insulina, péptido C, triglicéridos, colesterol, bilirrubina, albúmina, ferritina, resistencia a la insulina (HOMA) y marcadores de estrés oxidativo. La esteatosis hepática fue valorada por ecografía en 98 niños.

Resultados: 43 de 98 niños (44%) presentaba algún grado de esteatosis y el 7,6% de la población estudiada tenía aumento de ALT. Los niños con esteatosis tuvieron niveles de insulínemia basal significativamente más altos (19,3 ± 12,5 vs,12,4 ± 5,8 microU/ml, p = 0,002). El índice HOMA también fue significativamente más alto en los niños con esteatosis (3,96 ± 2,6 vs 2,7 ± 1,3, p = 0,013) teniendo el 40% de los niños con esteatosis un índice HOMA > 3.8 frente al 17% de los pacientes sin esteatosis (p = 0.019). Los niños con ALT alta tuvieron incidencia significativamente más alta de esteatosis (88% vs 39%), p = 0,01) y valores significativamente más altos de marcadores de estrés oxidativo: GSH (nmol-gHB): 5,7 ± 0,7 vs 4,9 ± 0,1 (p = 0.04), GSSG (nmol-gHB): 1,03 ± 0,2 vs 0,7,± 0,4 (p = 0,005), glutatión total intraeritrocitario(nmol-gHB: 6,7 ± 0,75 vs 5,6 ± 1,3 (p = 0,013) y cociente GSSG/GSH: 0,18 ± 0,03 vs 0,14 ± 0,08 (p = 0.045).

Conclusión: La esteatosis es un hallazgo frecuente en los niños con obesidad y se relaciona con la resistencia a la insulina. Mientras que el aumento de ALT es menos prevalente y se relaciona con los marcadores del estrés oxidativo.

86 EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO SOBRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COLESTEROL Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS OBESOS

B. Bonet Serra, M. Viana Arribas, A. Quintanar Rioja, B. Beltra, E. Iglesias y G. Varela-Moreiras

Area de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcon.Universidad San Pablo-CEU. Pediatría. Alcorcon. Madrid.

Recientemente se han incorporado en distintos productos alimentarios ácido linoleico conjugado (CLA) por sus potenciales

beneficios terapéuticos entre los que se incluyen efectos anti-inflamatorios, reducir el peso corporal y efectos antiaterogénicos.

Objetivo: Evaluar en una población de niños y adolescentes obesos si la administración de CLA (3 g/día) administrados en forma de yogur disminuye el peso, la resistencia a la insulina y mejoran el perfil lipídico.

Métodos: Se seleccionaron 42 pacientes obesos que eran seguidos en la consulta de endocrinología pediátrica por obesidad. De forma aleatorizada se dividieron en dos grupos que diariamente ingirieron 2 tomas de yogur uno suplementado con CLA 3 g/día (Grupo CLA) y otro sin suplementación (Grupo Placebo). Antes del inicio del estudio y tras 16 semanas de tratamiento se determinaron el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), la ingesta energética calórica diaria y el grado y tiempo de actividad física. En plasma se determinó la glucosa, la insulina, el colesterol, los triglicéridos, el colesterol en HDL y LDL, y se calculó el índice de resistencia a la insulina utilizando la fórmula HOMA. Para el análisis estadístico se utilizó la t-de Student y una t-pareada.

Resultados: Al inicio del estudio no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en todos los parámetros analizados, ni en la edad o distribución por sexos. Tras 16 semanas, los dos grupos, independientemente del tratamiento, disminuyeron su peso y el IMC.

Resultados de los Parámetros metabólicos y hormonales.

	Glucosa (mg/dL)	Insulina (mU/L)	IRI (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	HDL (mg/dL)
CLA						
Basal	90 ± 2	14,5 ± 1,4	3,3 ± 0,3	166 ± 7	112 ± 15	58 ± 2,6
Post-Tr	86 ± 1*	12,6 ± 1,2*	2,7 ± 0,2*	153 ± 5**	116 ± 13	54 ± 2,6*
Placebo:						
Basal	88 ± 2	14,0 ± 1,3	3,1 ± 0,3	156 ± 7	85 ± 13	61 ± 2,9
Post-Tr	91 ± 2	13,9 ± 1,3	3,3 ± 0,3	150 ± 6	89 ± 8	56 ± 2,0**

*Muestra las diferencias en cada grupo entre el valor inicial y el valor post-tratamiento (Post-Tr). *: p<0,05; **: p<0,01.

Conclusión: En niños obesos la administración de yogur enriquecido con CLA durante un periodo de 16 semanas mejora el perfil lipídico y disminuye la resistencia a la insulina. Factores asociados con un mayor riesgo de desarrollar arteriosclerosis y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta.

87

ÉXITO Y FRACASO DE ESFUERZO TERAPÉUTICO EN CONSULTA HOSPITALARIA DE OBESIDAD

I. Díez López, J. Montinano Jorge, M. Concepción Salado Marín, E. Tato Eguren, A. Euba López y A. Rodríguez Estevez
Hospital Txagorritxu. Servicio de Pediatría. Secciones Endocrinología Infantil y Pediatría General. Vitoria. Alava.

Introducción: La obesidad esta presentando un alarmante incremento en nuestra población infantil, consumiendo de forma progresiva un mayor número de recursos sanitarios.

Objetivos: estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes remitidos a una consulta hospitalaria de obesidad-pediatría general, valorando resultados a 1 año de seguimiento.

Material y métodos: Pacientes valorados en Consulta de obesidad desde Junio 2002 a Mayo de 2005. Se estudiaron variables sexo, peso, talla e IMC a la 1ª consulta y tras 1 año de seguimiento tras inicio de medidas higiénico-dietéticas; factores de riesgo metabólico y medidas de pliegues y perímetros. Uso de tablas de referencia Orbeagozo. SPSS vs 11.0

Resultados: Se estudiaron 92 pacientes, 39% niños (36/92) y 61% niñas (56/92). Edad media de 10,22 años, peso medio de 53 kgrs al inicio, IMC medio de 25,41 kg/m². En el momento del estudio un 57% (53/92) eran prepubereres, habiendo iniciado brote puberal los restantes 43%(39/92). Un 8% se catalogaron como no sobrepeso, saliendo del estudio, el resto se distribuyó en sobrepeso (48%), obesidad leve (35%), moderada (6%) y severa (2%). El 74% presento una distribución de grasa tipo androide, aun entre las niñas, el 8% ginecoide y el resto (18%) tipo mixto. El 98% tenía al menos un factor de riesgo de desarrollo de Síndrome Metabólico. 1 de cada 6 pacientes (17%) presentaban signos de riesgo claros al tener 4 o mas factores. Tras 1 año de seguimiento y de control de medidas higiénico dietéticas no se consiguió una pérdida de peso efectiva, con ganancias medias de 1,34 kgrs en niñas y 2,62 kgrs en niños. Sin embargo las niñas redujeron su IMC -0,37 kg/m² frente a la ganancia de 0,20 kg/m² de los niños.

Conclusiones: La mayor parte de nuestros pacientes que consultan por obesidad son niñas, de unos 10 años y han iniciado pubertad (Tanner II y III). En su mayoría presentan sobrepeso y obesidades leves (84%), existiendo pacientes derivados con peso normal (7,6%). Las obesidades más importantes se dan en niñas.

Existe un grupo importante de pacientes con riesgo de Síndrome Metabólico.

No se consigue en general pérdida de peso significativa a pesar del seguimiento clínico, pero si de IMC, tan solo a favor de las niñas tal vez debido a una mayor velocidad de crecimiento; todo ello con un gran consumo de recursos (tiempo y personal sanitario). Existen derivaciones desde AP de pacientes sin criterios iniciales de obesidad.

88

RESPUESTA DE LA OBESIDAD PEDIÁTRICA A MEDIDAS NUTRICIONALES Y EJERCICIO: SEGUIMIENTO A UN AÑO

E. Lara Orejas, L. Golmayo Gaztelu, A. Carcavilla, Y.N. Milagros Alonso y R. Barrio
Hospital Ramón y Cajal. Pediatría. Madrid.

La prevalencia de obesidad en la población pediátrica es del 14% (enKid 98-00). Los niños y adolescentes son el colectivo al que más atención se ha de prestar dada su vinculación con la obesidad y síndrome metabólico en la edad adulta. El abordaje terapéutico está basado en la modificación de hábitos dietéticos y la realización de ejercicio físico regular

Objetivo: Valorar al año de evolución la eficacia de la aplicación de medidas terapéuticas sobre el peso y marcadores de síndrome metabólico, en una población de niños obesos.

Pacientes y métodos: Evaluamos 265 niños y adolescentes con una edad media 11,2 (4,1-17,9) años, con una distribución por sexo de 51,7% mujeres y 48,3% de varones, IMC 27,4 (20,8-43,8) kg/m² y 3,83 (2-8,7) DE (Hernández y cols, 1998). En todos los pacientes se recomendaron normas dietéticas con

una alimentación normocalórica y equilibrada (50-55% HC, 25-30% grasas y 15% proteínas), así como la realización de ejercicio físico regular (4-7 horas /semana). Tras revisiones periódicas cada 2 meses, han sido reevaluados clínica y analíticamente al año de evolución. Hemos considerado 3 subgrupos: los que mejoran, cuando el IMC disminuye más de 0,5 DE, los que empeoran, cuando se incrementa más de 0,5 DE, y el resto consideramos que se mantienen (ver tabla 1)

Resultados: El IMC de nuestra población disminuyó de manera significativa de $27,44 \pm 3,7$ kg/m² a $27,03 \pm 4,01$ kg/m² y en DE $3,8 \pm 1,8$ a $3,1 \pm 1,4$ ($p < 0,005$). En 152 (57,3%) pacientes mejoró su IMC DE en más de 0,5 DE al año.

Al comparar los 3 grupos antes diferenciados:

	Mejoran (n = 152)	Mantienen (n = 87)	Empeoran (n = 26)	
Edad	10,8 ± 2,5	11,46 ± 2,93	12,64 ± 4,03	*p<0,05
IMC DE	4,02 ± 1,46	3,53 ± 1,07	3,67 ± 1,18	*p<0,05
IMC DE año	2,7 ± 1,3	3,5 ± 1,1	5 ± 1,5	

Encontramos diferencias significativas en la edad inicial, en los grupos que mejoran frente a los que empeoran ($p < 0,05$) y en el IMC DE inicial entre los dos primeros grupos ($p < 0,05$).

A 77 de los 265 pacientes se realizó estudio analítico al año de evolución, sin observar diferencias estadísticamente significativas en índices de insulino resistencia (IR) entre los grupos, sin embargo una pérdida de + 0,5 DE en el IMC sí consigue mejores parámetros de IR de manera significativa.

Conclusiones: 1. Un seguimiento estrecho junto con las medidas terapéuticas utilizadas (normas dietéticas y ejercicio físico regular) son eficaces en el tratamiento de la obesidad. 2. Mejoría del IMC de + de 0,5 DE se acompaña de una disminución de los parámetros de insulino resistencia.

89

RELACIÓN ENTRE OBESIDAD, SEDENTARISMO Y RIESGO ATEROGÉNICO EN NIÑOS GRANADINOS

J.M. Fernández García, E. Martín-Bautista, M. Martín-Matillas, M.C. Pérez-Ballesteros, J.A. Martín-Lagos, T. Pedrosa, A. Ocon, J. Quer, M. Rivero y C. Campoy

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. Grupo de Estudios Nutricionales y Alimentación (Gena). Barcelona. Endocrinología Pediátrica. Granada.

Objetivo: Evaluar la relación entre el índice de masa corporal (IMC), la actividad física (AF), la antropometría, los lípidos plasmáticos y el índice aterogénico en 70 niños granadinos sanos (42 niños y 28 niñas), con una edad comprendida entre 6-12 años $9,37 \pm 1,28$ (media \pm SEM).

Metodología: En todos los niños se realizaron las siguientes determinaciones: Medidas antropométricas (IMC, pliegues y perímetros); dinamometría, flexibilidad y encuestas de AF. **Análisis bioquímicos:** Espectrofotometría: colesterol total (CT), colesterol HDL (cHDL), triglicéridos (TG), colesterol (cVLDL), todos expresados en mg/dL. El colesterol LDL (cLDL) se calculó mediante la fórmula de Friedwald. Índices aterogénicos: $AT1 = cLDL/cHDL$ y $AT2 = (cVLDL + cLDL)/cHDL$. **Estadística:** Test de normalidad, ANOVA, T de

Student/Welch, correlaciones múltiples de Pearson y Spearman. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Resultados: El 26,2% de los niños mostraron y el con 7,1% obesidad. El 25% de las niñas mostraron y el 10,7% obesidad, siendo la edades ente 9 y 10 años los períodos más críticos. Valores medios de lípidos: TG ($100,2 \pm 48$), CT ($175,3 \pm 28,4$), cLDL ($93,6 \pm 25,1$), cVLDL ($19,4 \pm 10,1$). El 11,1% de los niños tenían una concentración de CT mayor al percentil (P) 95 > 200 mg/dl, 14,8% de ellos se encontraban en el P95 (> 110 mg/dl) de TG y el 3,7% estaban en el P95 de cLDL (> 150 mg/dl). Se observaron correlaciones positivas entre IMC con TG, VLDLc, ATI1 y ATI2 ($r = 0,389^{**}$; $r = 0,290^{**}$; $r = 0,434^{**}$; $r = 0,553^{**}$), respectivamente. En cambio, existió una correlación negativa entre IMC con HDLc ($r = -0,366^{**}$). Las correlaciones entre el IMC con los pliegues cutáneos medidos (bíceps, tríceps, subescapular y abdominal) fueron de: $r = 0,860^{**}$, $r = 0,859^{**}$, $r = 0,826^{**}$ y $r = 0,788^{**}$, respectivamente. La correlación entre IMC y el % grasa total corporal fue de $r = 0,846^{**}$. El 30% de los niños estudiados no practicaban ningún tipo de AF. El 33% practicaban AF 1 ó 2 veces/semana y solo el 27% hacían ejercicio a diario. Media de horas sentados viendo la televisión = 2,37 h/día.

Conclusiones: Un alto porcentaje de los niños granadinos estudiados presentaron sobrepeso y obesidad. Un alto IMC, % grasa corporal total, elevadas concentraciones de TG, cVLDL, unido a una baja concentración de cHDL y AF puede predisponer a la obesidad y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Los datos obtenidos en este estudio demuestran la necesidad urgente de un programa de prevención de obesidad infantil en nuestra región.

90

PROGRAMA DE TRATAMIENTO INTEGRAL PARA LA OBESIDAD INFANTIL: "NIÑ@S EN MOVIMIENTO"

N.I. García Reyna, S. Gussinyer, M. Gussinyer, D. Yeste, M. Albisu, M. Clemente y A. Carrascosa

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Endocrinología Pediátrica Barcelona.

Introducción: "Niñ@s en movimiento" es un programa dirigido a niños prepuberales de 7 a 12 años de edad con sobrepeso u obesidad exógena, que pretende tratar de forma holística el área física, mental y social de estos pacientes.

Objetivos: 1. Ofrecer un tratamiento integral de la obesidad del niño para lograr la normalización del peso a largo plazo. 2. Promover una alimentación normocalórica y equilibrada. 3. Modificar la inactividad física promoviendo estilos de vida saludables. 4. Mejorar la autoestima, la satisfacción corporal y las habilidades sociales. 5. Concienciar a la familia de la necesidad de su participación activa en el programa, para el éxito de éste. 6. Prevenir los trastornos relacionados con la obesidad que se presentan en la edad adulta.

Contenido del programa: Formato grupal, 11 sesiones semanales de hora y media de duración. Material necesario: Manual para instructores y 10 cuadernos para cada niño, estos se inician con un cuento donde los protagonistas sufren los mismos problemas que los pacientes; contiene además tareas en las que se trabajarán los diferentes aspectos para conseguir los objetivos planteados.

Características metodológicas: a) Técnicas cognitivo-conductuales y afectivas para lograr pequeños y sucesivos cambios, buscando como resultado una disminución del índice de masa corporal. b) Aborda temas relacionados con su salud: Alimentación, publicidad engañosa, autocontrol, imagen corporal, problemas sociales, autoestima, relajación y actividad e inactividad física (horas de televisión y juegos de ordenador) y c) Posibilita un espacio donde los niños puedan analizar y expresar sus emociones en relación con el tema del sobrepeso y obesidad y sus consecuencias.

91

TRATAMIENTO CON METFORMINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

C. Azcona San Julián, A. Echebarría Barona, D. Lozano Diaz, S. Aguilera Albasa, M. Suárez Rodríguez y M. Martín Izquierdo
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Pamplona, Navarra.

Objetivos: La sensibilidad a la insulina está alterada en algunos niños afectos de obesidad y ejerce una función primordial en el desarrollo del síndrome metabólico. El objetivo de este estudio es determinar la resistencia a la insulina y valorar el efecto de la metformina sobre el peso, índice de masa corporal (IMC) e índice cintura/cadera (ICC) en niños afectos de obesidad.

Métodos: Analizamos de forma prospectiva niños y adolescentes diagnosticados de obesidad simple. Se definió obesidad como porcentaje de masa grasa (%MG) mayor de 25% en niños y de 30% en niñas. El %MG se realizó mediante pletismografía por desplazamiento de aire, sistema BOD-POD. Se determinó peso, talla, IMC e ICC. Se realizó sobrecarga oral de glucosa y se calculó la sensibilidad a la insulina mediante HOMA. Los pacientes que no respondieron a cambios de hábitos de alimentación y ejercicio físico durante 3 meses, iniciaron tratamiento con metformina. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS para Windows versión 11,0.

Resultados: Se estudiaron 45 pacientes (21 varones) de $12,32 \pm 3,76$ años (28% puberales). El tiempo de seguimiento fue de $5,6 \pm 2,34$ meses y la dosis media de metformina administrada fue de 1.700 mg/día. Todos los pacientes presentaban valores de glucemia basal normales. El HOMA fue de $5,25 \pm 3,62$. Los valores de glucosa tras sobrecarga a los 120 minutos fueron de 134 ± 32 mg/dL. Cuatro pacientes presentaron intolerancia hidratos de carbono. La insulina máxima fue de $146,76 \pm 59,54$ microU/mL. En los pacientes que tomaron metformina (68%) se objetivó una pérdida de peso de 1,97 kg (0,19 SDS) ($p = 0,19$), el IMC disminuyó 0,29 SDS ($p = 0,01$) y el índice cintura/cadera $0,23 \pm 0,35$ ($p = 0,005$). La tolerancia al tratamiento fue buena, presentando un 11% de los pacientes diarrea y/o dispepsia. Ningún paciente presentó síntomas de hipoglucemia.

Conclusión: La metformina, asociada a cambios en hábitos de alimentación y estilo de vida, podría contribuir a la disminución de peso y a la redistribución de la grasa corporal.

92

NIVELES DE LEPTINA EN LA POBLACIÓN INFANTIL SANA

P. Prieto Matos, M. Martín Alonso, E. Alvarez Aparicio, M. Hernández Cerdeño*, J. Cedeño Montaña y J. Prieto Veiga
Hospital Universitario de Salamanca. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de bioquímica y análisis clínicos. Salamanca.

Introducción: La leptina (L) es una citoquina producida por el adiposito cuyas funciones van más allá de la simple regulación del balance energético. El conocimiento de sus bases moleculares (genes, receptores, tejidos donde se expresa...) sustenta la creencia de que la leptina juega un importante papel dentro y fuera del SNC.

Objetivos: 1. Conocer el nivel de L de nuestra población infantil. 2. Evaluar la conocida correlación entre L y parámetros nutricionales. 3. Analizar supuestas correlaciones con otros parámetros: sexo, edad, estadio puberal. 4. Disponer de valores de referencia de población normal del entorno para interpretar los niveles de L que estamos encontrando en situaciones patológicas.

Material: 137 pacientes del área de influencia de nuestro hospital con el condicionante de no tener patología que altere significativamente la nutrición ni la maduración gonadal y/o esquelética. Así, se excluyeron pacientes con percentil anormal de peso o talla; enfermedad subaguda o crónica; proceso sistémico u oncológico; diabetes, alteración tiroidea, gonadal o suprarrenal; antecedente de bajo peso al nacimiento por prematuridad o CIR.

Método: La L se cuantificó mediante inmunoensayo. Como referencia de valores antropométricos estándares se utilizaron las tablas de Hernández. Se realizó estudio descriptivo de la muestra de acuerdo a edad, sexo, leptina, IMC, en conjunto y separando por grupos de edad (< 5, 5-10, 11-13, 14-16 años) y sexo. Así mismo se efectuó estudio analítico buscando posibles correlaciones entre L y distintas variables. El análisis fue efectuado utilizando el programa informático SPSS 12,0.

Resultados: El 58% de la muestra eran mujeres. La edad media de los pacientes fue de 9,20 años no hallando diferencia significativa entre la edad de niños y de niñas. Los niveles medios de L fueron 17,02 ng/mL (SDS 13,53). La media en niños fue de 6,89 ng/mL (0,1-15,2) y en niñas 24,25 (0,1-49,9). Los niveles medios de L en niñas son mayores que en niños ($p < 0,01$). La media del IMC fue 18,00 kg/m² sin encontrar diferencias significativas entre hombres y mujeres. Encontramos correlación positiva entre L e IMC ($p < 0,01$) que al dividir por sexo se hace sólo evidente en el grupo de mujeres ($p < 0,01$). También se encontró correlación positiva entre edad y niveles de L ($p < 0,01$), manteniéndose aun separando por sexo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre niveles de L y peso en función de que el niño perteneciera al medio rural o urbano. Analizando la L por sexo y estadio puberal, únicamente se encontraron diferencias entre las mujeres en estadio puberal 1 y 4 ($p < 0,05$).

Conclusiones: 1. Se demuestra la correlación entre L e IMC. 2. Encontramos correlación entre edad y L, siendo más evidente en el grupo de niñas. 3. Existen diferencias muy claras entre los niveles de L de hombres y los de mujeres. 4. Se necesitaría una muestra más amplia para hallar diferencias significativas entre los niveles de leptina separando éstos por grupos de edad y sexo.

93

NIVELES DE LEPTINA E INICIO PUBERAL

M. Martín Alonso, P. Prieto Matos, E. Alvarez Aparicio, M. Hernández Cerdeño*, J. Cedeño Montaña y J. Prieto Veiga
Hospital Universitario Salamanca. *Hospital Virgen Vega. Pediatría.
*Análisis Clínico. Salamanca.

Introducción: La leptina (L) es un neuropéptido activador de varios circuitos hipotalámicos. Engelbregt van Weissenbruch y van de Waal (2004) comunicaron la importancia de la composición corporal en el inicio de la pubertad, demostrando como ratas con RCIU provocado por ligadura de la arteria uterina y ratas desnutridas por restricción calórica postnatal, retrasaban la pubertad en relación inversa al porcentaje de masa grasa y nivel de leptina. En humanos, trastornos de la conducta alimentaria, como la anorexia nerviosa restrictiva, ocasionan asimismo retraso puberal o amenorrea secundaria que guarda relación inversa con el IMC y el valor de L.

Objetivos: 1. Evaluar el nivel de L al inicio de la pubertad. 2. Comparar la L de las pacientes que adelantan la pubertad con la de aquellas que maduran a su tiempo. 3. Buscar correlación entre L y los fenómenos de gonadarquia o adrenergia. 4. Valorar como influye el estado de nutrición.

Material: 175 niñas caucásicas del área de influencia de nuestro hospital.

Método: La muestra se distribuyó en dos grupos de edad (A < 8,5 años, B > 8,5 años) y cada uno de ellos en dos subgrupos según maduración (1: con gonadarquia (S2) y/o adrenergia (P2); 2: sin signos puberales). La L se cuantificó mediante inmunoensayo. Como referencia de valores antropométricos estándares se utilizaron las tablas de Hernández. Estadio puberal por Tanner. Maduración ósea por TW2. Variables: edad decimal, edad ósea, peso, talla, IMC, adrenergia, gonadarquia, leptina, FSH y LH post-estímulo. El análisis estadístico fue efectuado utilizando el programa informático SPSS 12,0.

Resultados: En el grupo de maduradoras avanzadas (A1) se englobaron 86 niñas, en igual tramo de edad sin signos puberales (A2) 40, en las que inician pubertad a su tiempo (B1) 25 y en las que la inician de forma retrasada (B2) 24. El valor medio de leptina en las niñas con signos puberales (A1 y B1) fue de 40,32 ng/mL (SDS 21,18) y en aquellas sin signos puberales fue de 29,60 (SDS 15,58) resultando esta diferencia estadísticamente significativa. Comparando el grupo de maduradoras precoces (A1) con aquel en que la pubertad se inicia a edad normal (B1), tenemos que el valor medio de leptina en las primeras es de 41,04 (SDS 20,86) y en las segundas de 37,84 (SDS 22,50) no pudiendo demostrar la significación estadística de esta diferencia en las medias. Comparando el grupo con adrenergia activa (P2) frente aquel sin inicio de activación adrenal (P1) tenemos valores medios de L respectivamente de 40,62 y 31,72 siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Analizando de manera similar el fenómeno de la gonadarquia, encontramos niveles medios de leptina para aquellas que lo habían iniciado de 43,31 y para aquellas en las que aún no estaba en marcha de 31,34, siendo también esta diferencia estadísticamente significativa. Comparando los niveles medios de leptina de aquellas con adrenergia activa (P2): 33,99; frente a los de aquellas con gonadarquia activa (S2): 43,31, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Estudiando los niveles medios de L de aquellas que muestran una respuesta puberal con el

test de estímulo del gonadostato frente a aquellas que no lo muestran obtenemos respectivamente valores de 47,73 y 35,11 que resultan significativamente diferentes. Encontramos además correlación positiva entre los valores de L y el IMC ($p < 0,01$), no así entre los niveles de L y la edad cronológica de las niñas, aunque sí se demuestra correlación positiva entre los niveles de L y la edad ósea ($p < 0,01$).

Conclusiones: 1. Se demuestra la correlación entre L e IMC. 2. Los niveles medios de leptina son mayores en aquellas niñas con signos puberales (ya sean de adrenergia o gonadarquia) y/o con respuesta al test de estímulo positiva. 3. No podemos demostrar que los valores medios de leptina de las maduradoras avanzadas sean mayores a los de las que inician la pubertad a la edad normal. 4. Existe correlación positiva entre edad ósea y niveles de leptina, no así con la edad cronológica.

94

NIVELES DE LEPTINA EN LA POBLACIÓN INFANTIL CON SOBREPESO

A. Fuentes Ortiz, S. Villagra Albert, V. Murga Herrera, B. Nieto Almeida, M. Martín Alonso, E. Alvarez Aparicio, J. Cedeño Montaña, J. Prieto Veiga y M. Hernández Cerdeño*

Hospital Universitario Salamanca. Pediatría. *Análisis Clínico. Salamanca

Introducción: El peso corporal se regula por interconexión entre aparato digestivo, adipocito y SNC (núcleo arqueado hipotalámico). Intervienen neuropéptidos orexígenos (neuropéptido Y, proteína agouti) y anorexígenos (proopiomelanocortina, péptido relacionado con cocaína y anfetamina) y péptidos digestivos (ghrelina, péptido YY) y del adipocito (leptina, perilipina). La leptina (L) es el más importante y su nivel se correlaciona con el porcentaje de masa grasa porque el receptor se expresa mucho en los dos tipos de neuronas del n. arqueado. Cuando aumenta el tejido graso la L activa neuronas productoras de péptidos anorexígenos e induce saciedad. Inversamente, si disminuye la grasa la L activa la producción de neuropéptido Y con el consiguiente efecto orexígeno y efecto rebote. Del nivel de L depende la sensación saciedad/hambre que se transmite a todo el cuerpo y modula el balance energético a través de la ingesta y gasto calórico. Se piensa que algunas formas de obesidad pueden ser debidas a una resistencia a la leptina y en ello se basan modernas estrategias terapéuticas que se ensayan.

Objetivos: 1. Conocer el nivel de L de nuestra población infantil con sobrepeso. 2. Evaluar la conocida correlación entre L estado nutricional. 3. Buscar correlación entre el nivel de L y circunstancias familiares y/o personales. 4. Aportar datos que permitan interpretar aspectos clínicos, bioquímicos y hormonales del creciente número de niños obesos que atendemos.

Material: 193 pacientes de hasta 16 años. V 88; M 105. Procedencia: 106 urbana (55%) y 87 rural (45%) del área de influencia del Hospital. Requisito: IMC > P97.

Métodos: Anamnesis y encuesta nutricional. Evaluación auxológica según estándares de Hernández. Variables: procedencia, sexo, edad, estadio Tanner, IMC; leptina, insulina e índices de resistencia, DHEA. La L se cuantificó por inmunoensayo. El nivel de L se interpretó por comparación con el de la población sana del entorno e igual edad. El tratamiento estadístico de los datos se hizo por métodos habituales (Kruskal-Wallis,

correlación de Pearson y Student para muestras independientes).

Resultados: El 54% de la muestra eran mujeres, la edad media de los pacientes era 9,2 años; sin encontrarse diferencias significativas entre hombres y mujeres. No se encontró asociación significativa entre los grupos de edad y el sexo, ni entre cada uno de ellos en medio rural y urbano. La media de IMC fue 25 kg/m², existiendo diferencias ($p < 0,01$) entre ambos sexos a favor de las mujeres (IMC = 25,8 kg/m² y IMC: 24,4 kg/m²). No se encontraron diferencias a estos respectos entre los medios rural y urbano. Los niveles medios de L fueron 55,1 ng/ml de media, apreciándose diferencias significativas ($p < 0,01$) entre mujeres y hombres, siendo más alta en las primeras (Varones 43,5 ng/ml y mujeres 64,8 ng/ml). En cuanto a la edad, los niveles de L fueron significativamente menores en la edad preescolar y prepuberal que en la peripuberal. Atendiendo a los estadios de Tanner, los niveles de L fueron significativamente más bajos ($p < 0,01$) en el estadio G1 que en los estadios S2 y S3; y fueron significativamente diferentes en los estadios P1, P2 y P3. Sin embargo, la menarquia no modificó de forma significativa el valor de la L. No se encontraron diferencias significativas entre los medios rural y urbano. Se objetivo la existencia de una correlación positiva entre los niveles de L y la edad el peso la talla y el IMC, siendo similar en los niños y en las niñas.

Conclusiones: En la población infantil obesa: 1. Existe correlación significativa entre IMC y L. 2. Así mismo existe correlación positiva entre L y edad sin diferencias entre sexos. 3. Existe una diferencia clara en los niveles de leptina en niños y niñas siendo mayor en ésta. 4. Los niveles de L son mayores en las etapas peripuberales. 5. La menarquia no modifica la L en las niñas. 6. Los niveles de L se modifican significativamente durante la pubertad. 7. No existen diferencias significativas entre los medios rural y urbano.

95

MUTACIONES DEL RET PROTO-ONCOGÉN Y TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA EN EL MEN 2A

M.A. Molina Rodríguez, E. Palomo Atance, T. Núñez-Villaveirán, M. Nistal, A. Jordán Jiménez, M. García Ascaso y R. Gracia Bouthelier

Hospital infantil La Paz. Endocrinología pediátrica. Madrid

Introducción: La neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2 se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides en todos los pacientes. En su patogenia intervienen mutaciones del RET proto-oncogén que se heredan de forma autosómica dominante.

Material y métodos: Se recogen 3 pacientes remitidas para estudio, 2 de ellas por tener antecedentes familiares de carcinoma medular de tiroides con mutación en el RET proto-oncogén, y la otra por detección de la mutación en el estudio genético de la enfermedad de Hirschsprung. Las edades de las pacientes en el momento de iniciar el estudio eran: 4 y 3 años y 6 meses.

Resultados:

Caso clínico: 1 (4 años). Madre, tío, prima y abuela maternos tiroidectomizados por carcinoma medular de tiroides y portadores de la mutación C618Y. Niña tiroidectomizada a los 4 años y 9 meses con hiperplasia focal de células C en la biop-

sia. Calcitonina previa a la cirugía en límite alto de la normalidad. Resto de exploraciones complementarias sin alteraciones. **Caso clínico:** 2 (3 años). Madre tiroidectomizada por carcinoma medular. Intervenida también por hiperparatiroidismo y suprarrenalectomía derecha por feocromocitoma. Portadora de la mutación C634Y. Tía abuela materna: carcinoma medular de tiroides. Niña tiroidectomizada a los 3 años y 4 meses con carcinoma medular sobre hiperplasia de células C en la biopsia. Niveles de PTH y catecolaminas normales en la actualidad. **Caso clínico:** 3 (6 meses). Niña con enfermedad de Hirschsprung intervenida en el período neonatal. Se le realiza estudio genético detectándose una mutación en el RET proto-oncogén (C611G). A partir de ahí se estudia al resto de la familia encontrándose la misma mutación en la madre, a la que se realiza tiroidectomía profiláctica observándose un carcinoma medular de tiroides en la biopsia. Una prima materna también fue diagnosticada de carcinoma medular de tiroides. La niña se encuentra asintomática y sin alteraciones en las exploraciones complementarias en la actualidad adoptándose una conducta expectante, con nueva valoración a los 2 años de edad.

Conclusiones: 1. Las mutaciones del RET proto-oncogén están implicadas en la patogenia del MEN tipo 2 así como en otras entidades como la enfermedad de Hirschsprung. 2. Las mutaciones del codón 634 y 618 del RET proto-oncogén se asocian a la aparición precoz de hiperplasia de células C y de carcinoma medular de tiroides. 3. Con estos resultados, la tiroidectomía profiláctica debería realizarse antes de los 3 años en las mutaciones del codón 634 y antes de los 5 años en las del codón 618 del RET proto-oncogén.

96

PANHIPOBITUITARISMO, REVISIÓN DE 6 CASOS

M. Murillo Vallés, P. Sol Ventura y J. Bel Comós

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Badalona. Barcelona.

Introducción: La deficiencia combinada congénita de hormonas hipofisarias, panhipopituitarismo, es una entidad poco frecuente en la infancia (3 casos/millón/año) pero que conlleva una significativa mortalidad, sobretudo en el período neonatal, y gran morbilidad si no se diagnostica y se trata correctamente.

Pacientes: En un período de 15 años (1990-2005) hemos recogido 6 casos de panhipopituitarismo en nuestro servicio, dos hembras (casos 4 y 5) y cuatro varones. Tres pacientes (casos 2, 3 y 6) se diagnostican durante el primer año de vida, estudiados por presentar problemas perinatales, fundamentalmente hipoglucemias, shock hipovolémico e hipogenitalismo; y el resto se diagnostican durante la primera infancia (entre los 4 y 9 años) por problemas de talla baja y/o hipoglucemias. En todos ellos se observa una malformación hipofisaria típica (disfunción del tallo hipofisario con ectopia o agenesia de neurohipófisis e hipoplasia de adenohipófisis), excepto el caso 3, que se trata de una displasia septo-óptica con hipoplasia de papila óptica bilateral. Los déficits hormonales que presentan son múltiples (TSH, ACTH, GH y gonadotropinas), y en un único paciente (displasia septo-óptica) se asocia diabetes insípida. El tratamiento hormonal sustitutivo (hidrocortisona, GH, tiroxina, esteroides sexuales y desmopresina) ha

sido bien tolerado y no se observan complicaciones derivadas del mismo. Todos los pacientes presentan un desarrollo psicomotor correcto, excepto los casos 2 y 3 con grave afectación neurológica. No se ha hallado ninguna alteración genética característica en los pacientes estudiados.

Discusión: Esta serie estudiada es un ejemplo de la diferente forma de presentación y evolución de una misma entidad. Aquellos pacientes diagnosticados a edades más tempranas presentan mayor afectación neurológica ya que posiblemente se trate de formas más complejas y con menor reserva hipofisaria.

Conclusiones: Queremos remarcar la importancia de un diagnóstico precoz para suplir sin demora los déficits hormonales y mejorar así la evolución, teniendo en cuenta que las alteraciones hormonales pueden aparecer de una manera progresiva

97

PANHIPOPITUITARISMO EN NIÑA CON SÍNDROME DE MORSIER: ICTERICIA COLESTÁSICA COMO CLAVE DIAGNÓSTICA

D. Bartoli, R. Corripio, R. Nosàs, C. Escofet, A. Mondéjar y J. Rivera

Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Sabadell. Barcelona.

Introducción: El Síndrome de Morsier o displasia septo-óptica (DSO) es una malformación congénita compleja del desarrollo que se caracteriza por agenesia o hipoplasia del septum pellucidum, hipoplasia del nervio óptico y puede asociar disfunción hipotálamo-hipofisaria.

Caso clínico: Niña nacida de embarazo a término bien controlado con parto instrumentado por fórceps. Presentó a las pocas horas de vida hipoglucemia severa (11 mg/dl) que no respondió a glucagón y que precisó aporte de glucosa endovenosa (8 mg/kg/min durante 24 horas). La analítica hormonal (sin hipoglucemia) no fue concluyente. La ecografía suprarrenal, cerebral y RMN craneal fueron normales. Al tercer día de vida inició ictericia que precisó fototerapia durante 4 días. A los 2 meses de vida ingresó por ictericia colestásica iniciándose tratamiento con ácido ursodesoxicólico y realizándose biopsia hepática que fue informada como enfermedad de Nieman Pick tipo C. Se realizó test de ACTH con 250 mcg con respuesta insuficiente de cortisol (10 ng/dl a los 60 minutos) y se inició tratamiento sustitutivo con hidroaltesona (15 mg/m²/día) con desaparición de la colestasis. Durante el ingreso se apreció nistagmo horizontal; el fondo de ojo en aquel momento fue valorado como normal pero a los 6 meses de vida se evidenció hipoplasia de papilas. Con la sospecha de síndrome de Morsier se solicitó RMN de la región hipotálamo-hipofisaria, evidenciándose hipoplasia de quiasma y nervios ópticos, ausencia de tallo hipofisario y adenohipofisis pequeña con neurohipofisis ectópica. A los 26 meses de vida, coincidiendo con aumento de peso, se evidenció hipotiroidismo central (TSH 2.93 mcU/ml y T4 libre 0.68 ng/dl) y se inició levotiroxina (25 mcg/día) con T4 libre posterior normal. La evolución de talla mostró una velocidad de crecimiento insuficiente con una IGF-1 baja, se realizó test de glucagón: curva plana de GH e IGF-1, 38 ng/ml por lo que se inició tratamiento con GH (0,035 mg/kg/día). La paciente no muestra

signos de poliuria-polidipsia y la osmolaridad plasmática es normal.

Comentarios: 1. La hipoglucemia severa en el primer día de vida es el síntoma principal del hipopituitarismo. 2. La colestasis del hipopituitarismo se resuelve generalmente con la terapia hormonal sustitutiva y el retraso en el diagnóstico podría dar lugar a lesión hepática crónica. 3. Es frecuente la aparición secuencial de otros déficits hipofisarios, por lo que requieren un estrecho control clínico-analítico. 4. La DSO debe sospecharse cuando existe asociación de hipoglucemia y nistagmo con atrofia de nervios ópticos.

98

HIPOGLUCEMIA NEONATAL Y EN EL LACTANTE: DÉFICIT HORMONAL MÚLTIPLE HIPOFISARIO

M. Gómez Manchón, J. Ramirez Fernández, C. Olivas López de Soría, S. García Nieto y E. García Frías

Hospital Universitario. Pediatría. Alcalá de Henares. Madrid.

Introducción: Los síndromes de deficiencia hormonal antehipofisarios pueden ser aislados o múltiples y, aunque existen casos familiares, la mayoría son esporádicos. Tienen como principal manifestación la hipoglucemia, más frecuente cuando al déficit de GH se asocia el de ACTH. La ictericia, presente hasta en la mitad de los casos, y los defectos de la línea media son otras de las manifestaciones que pueden orientar al diagnóstico.

Caso Clínico: Presentamos el caso de un recién nacido a término de peso adecuado para la edad gestacional que presenta hipoglucemia severa en el periodo neonatal inmediato.

Antecedentes Personales: RNT. PAEG. EG 41 + 1 semanas. PRN 3.760 g (+ 0,84SDS; p80), LRN 51,5 cm (+ 0,50 SDS; p69), PCRN 35 cm (-0,06 SDS; p47). Embarazo controlado sin incidentes. No antecedentes maternos de interés. Líquido amniótico meconial fluido. Parto espontáneo eutócico. Apgar 9/10. Reanimación tipo I. pH sangre de cordón 7,31/7,35. Exploración física: No dismorfias. No alteraciones de la línea media. Genitales femeninos normales.

Evolución: A las 10 horas de vida presenta un episodio de hipertonia y cianosis de unos segundos de duración seguidos de hipotonía y letargia, coincidiendo con una glucemia capilar indetectable, que se resuelve tras administración de bolo de glucosa i.v y mantenimiento posterior. Precisa en días posteriores la instauración de aportes continuos de nutrición enteral para mantener glucemias aceptables. Así mismo, presenta hiperbilirrubinemia (no isoimmune) el 3º día que precisa fototerapia durante 24 horas. En relación con este proceso se realizan los siguientes *estudios complementarios*:

- Determinaciones hormonales en hipoglucemia: GH: 2.18 ng/dl; Cortisol: 1.6 µg/dl; Insulina: 2 TSH: 4.38 mU/ml (0.4-5); T4L: 0.75 ng/dl (0.75-1.85); ACTH: 8 pg/ml; LH: < 0,07 mU/ml; FSH: < 0,05 mU/ml; Prolactina: 38,2 ng/ml (5-26.5)

- Bioquímica sérica: glucosa 28 mg/dl, iones normales; gasometría venosa: acidosis metabólica leve
- Ácidos grasos libres: normales
- RNM cerebral: No visualización del tallo hipofisario. Localización ectópica de la neurohipofisis en receso infundibular.

Una vez conocidos los resultados que sugieren déficit hormonal múltiple antihipofisario se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (15 mg/m²/día) y LT4 (50 µg/día), con la con-

siguiente normalización de la glucemia. A los 4 meses de edad se inicia tratamiento con GH subcutánea diaria (0,03 mg/kg/día).

La paciente no vuelve a acudir a la consulta hasta los 10 meses de edad, reconociendo haber administrado la hidrocortisona y LT4, pero no la GH. No refería episodios que pudieran relacionarse con posibles hipoglucemias y el desarrollo psicomotor era normal. Datos auxológicos a los 10 meses: Longitud: 72,7 (+0,80 SDS; p78), Peso: 10,400 (+ 1,34 SDS, p91); PC: 46 (+ 0,7 SDS, p76). Presenta entonces los siguientes datos analíticos: *a*) Cortisol: 39 µg/dl (6-30); IGF1: < 6 ng/ml; IGFBP3: 0,33 µg/ml TSH: 0,83 mU/ml (0,4-5); T4L: 0,85 ng/dl (0,75-1,85); LH: < 0,07 mU/ml; FSH: < 0,05 mU/ml, *b*) Iones en suero normales. Gasometría venosa: leve acidosis metabólica, *c*) Estudio genético: pendiente

Antes de comenzar de nuevo el tratamiento con GH, presenta dos episodios con alteración del nivel de conciencia, coincidiendo con hipoglucemias comprobadas, que ceden tras administración de glucosa. El segundo se manifiesta con una convulsión tónico-clónica generalizada

Conclusiones: 1. La hipoglucemia persistente del recién nacido, con o sin signos de colestasis, debe ponernos en alerta sobre un posible déficit hormonal hipofisario, aun en ausencia de defectos de la línea media, ya que un diagnóstico precoz puede prevenir el daño neurológico. 2. La existencia de hipoglucemias en el primer año de vida, en un niño con déficit hormonal múltiple, debe hacer sospechar el incumplimiento del tratamiento, aunque el crecimiento sea normal. 3. La longitud normal al nacimiento pone en evidencia la escasa importancia de la hormona de crecimiento en el crecimiento intrauterino.

99

DIAGNÓSTICO DE PANHIPOPITUITARISMO EN EL PERIODO NEONATAL

M.J. Chueca Guindulain, M. Oyarzabal, S. Berrade, C. Mendivil, P. Ollaquindía, J. Esparza y L. Castaño

Hospital Virgen del Camino. Pediatría. Pamplona. Navarra.

El Panhipopituitarismo de inicio neonatal es una enfermedad rara y en muchos casos de diagnóstico tardío, a pesar de existir signos clínicos en el periodo neonatal como hipoglucemia, ictericia, micropene con o sin criptorquidia y alteraciones de la línea media que nos harían sospechar la existencia de la misma.

Presentamos dos casos recientes de Panhipopituitarismo (PHP) diagnosticados en el periodo neonatal. En ambos el motivo de sospecha de alteración hipotálamo-hipofisaria se hizo a los 6 (caso 1) y 15 (caso 2) días de vida, por la presencia de hipoglucemia asociada a micropene en el caso 1 y a criptorquidia en ambos. No antecedentes familiares de PHP. Los análisis hormonales en ambos mostraron niveles de IGF-1 indetectables, así como niveles bajos de TSH, ACTH, cortisol y gonadotropinas, siendo el valor de prolactina normal.

La RNM en el caso 1 evidencia ausencia de adenohipofisis y tallo hipofisario. La neurohipofisis ectópica está localizada en la línea media de la región hipotalámica. En el caso 2 la adenohipofisis es ortóptica y de tamaño normal con interrupción del tallo y neurohipofisis ectópica debajo del quiasma óptico.

El análisis genético fue negativo para Pit 1, Prop1, LHx3 y HESX1 en el caso 1 y pendiente de resultados en el otro caso (reciente).

La evolución de ambos pacientes ha sido excelente bajo tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y L-tiroxina desde el diagnóstico, añadiéndose testosterona i/m para corregir el micropene a los 3 meses de edad y HGH al año de edad en el caso 1.

Conclusiones: 1. Destacar la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz de esta rara patología, por el riesgo vital que conlleva, y para preservar un adecuado desarrollo intelectual. 2. La señal hiperintensa ectópica de hipofisis posterior es un marcador específico y sensitivo de hipopituitarismo. 3. El análisis genético molecular permite, sobre todo en los casos familiares, la identificación de mutaciones de genes implicados en el desarrollo hipofisario.

100

REVISIÓN DE 5 CASOS DE HIPERPROLACTINEMIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

R. Cebrián Rubio, M. Clemente, M. Gussinyé, E. Vázquez, D. Yeste, M. Ángeles Albisu y A. Carrascosa

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Endocrinología Pediátrica y Radiología Pediátrica. Barcelona.

Objetivo: Realizar una revisión de las historias clínicas de cinco pacientes pediátricos afectados de hiperprolactinemia, evaluando el eje hipotalamo-hipofiso-gonadal, y la evolución con tratamiento con análogos de la dopamina.

Caso clínico: 1. Mujer de 13 años y 8 meses con oligomenorrea. Tanner S5P5. Ecografía genital normal. Analítica hormonal: prolactina 70 ng/ml (valores normales 2,8-29,2 ng/ml), gonadotropinas, estradiol y hormonas tiroideas normales. RNM hipotalamo-hipofisaria sin alteraciones. Se inició cabergolina, al mes de tratamiento presentó ciclos menstruales regulares y normalizó los niveles de prolactina. En dos ocasiones se suspendió el tratamiento aumentando las cifras de prolactina y presentando amenorrea secundaria. A los 6 años se volvió a suspender el tratamiento, la paciente permanece asintomática, con ciclos regulares y prolactina 122 ng/ml.

Caso clínico: 2. Mujer de 14 años con galactorrea, por amenorrea secundaria que deprivaba con progestágenos hacía 1 año que seguía tratamiento con anticonceptivos orales. Tanner S5P5. Ecografía genital normal. Tras suspender anticonceptivos se realizó analítica hormonal: prolactina 303 ng/ml, gonadotropinas, estradiol y hormonas tiroideas normales. RNM hipotalamo-hipofisaria: microprolactinoma. Se inició cabergolina, a los 2 meses de tratamiento presentó ciclos menstruales regulares y normalizó los niveles de prolactina, a los 10 meses se normalizó la RNM. En dos ocasiones se suspendió el tratamiento aumentando las cifras de prolactina y presentando amenorrea secundaria. Actualmente continúa con tratamiento.

Caso clínico: 3. Varón de 12 años y 6 meses con disminución de la velocidad de crecimiento. Tanner G1P2 volumen testicular 6/6 cc. Analítica hormonal: gonadotropinas y hormonas tiroideas normales, testosterona 47,6 ng/dl, prolactina 349 ng/ml. Megatest con respuesta prepuberal de gonadotropinas: tras estimulación FSH 7,9 UI/l y LH 6,7 UI/l. RNM hipotalamo-hipofisaria sin alteraciones. Se inició cabergolina, a los 3

meses de tratamiento presentó respuesta puberal en Megatest y normalizó los niveles de prolactina, al año presentaba Tanner G3P3 con volumen testicular 20/20 cc y testosterona 275 ng/dl, velocidad de crecimiento 4 cm/año. En una ocasión se suspendió el tratamiento aumentando los niveles de prolactina y disminuyendo los de testosterona. Actualmente continúa con tratamiento.

Caso Clínico: 4. Mujer de 14 años y 6 meses con galactorrea y amenorrea secundaria. Tanner S5P5. Analítica hormonal: prolactina 273 ng/ml, gonadotropinas, estradiol y hormonas tiroideas normales. Megatest con respuesta puberal de gonadotropinas: tras estimulación FSH 40 UI/l y LH 17 UI/l. TC hipotálamo-hipofisario: microprolactinoma. Se inició bromocriptina, los 2 meses de tratamiento presentó ciclos menstruales regulares y normalizó los niveles de prolactina, a los 12 meses se normalizó la RNM. Se suspendió el tratamiento tras 10 años manteniendo niveles de prolactina dentro de la normalidad, reglas regulares. La paciente ha presentado 2 gestaciones y partos normales.

Caso Clínico: 5. Varón de 15 años y 11 meses con microgenitalismo y ausencia de eyaculaciones. Tanner G1-2P2, volumen testicular 25/25 cc. Analítica hormonal: hormonas tiroideas normales, FSH 2,5 UI/l, LH 0,8 UI/l, testosterona 12 ng/dl, prolactina 546 ng/ml. Secreción nocturna de gonadotropinas plana. RNM hipotálamo-hipofisaria: macroprolactinoma. Se inició bromocriptina, al mes normalizó los niveles de prolactina y aumentó la testosterona a 349 ng/dl, a los 10 meses presentó Tanner G4P4 volumen testicular 30/30 cc, velocidad de crecimiento 4 cm/año, y se normalizó la RNM. Actualmente continúa con tratamiento.

Conclusiones: 1. Únicamente el paciente que presenta macroprolactinoma tiene disminuida la secreción de gonadotropinas. 2. El resto de pacientes presentan gonadotropinas dentro de la normalidad pero con clínica de trastornos gonadales. La clínica se normaliza al disminuir la secreción de prolactina.

101 RETRASO PUBERAL EN PACIENTE CON HIPERPROLACTINEMIA

M.P. Martín-Tamayo Blázquez, M. Nuñez Estevez y J.J. Cardesa García

Hospital Materno-Infantil Badajoz. Endocrinología Infantil. Badajoz.

Introducción: la hiperprolactinemia en la edad pediátrica es causa de amenorrea primaria, retraso puberal y galactorrea entre otras. Entre las principales causas de hiperprolactinemia destacan la medicamentosa, el hipotiroidismo primario, causas neurogénicas y enfermedades hipotálamicas e hipofisarias (entre las que se encuentra el prolactinoma) entre otras.

El prolactinoma es el adenoma hipofisario más frecuente en la población, sin embargo constituye una entidad rara en la edad pediátrica y puede manifestarse por síntomas propios de la hiperprolactinemia o por los efectos compresores de la neoplasia. El tratamiento de elección son los agonistas dopaminérgicos reservando la cirugía para aquellos casos sin respuesta al tratamiento médico o cuando este no es bien tolerado.

Caso clínico: Mujer de trece años y medio que es remitida a nuestra consulta por presentar estrías en glúteos. No refiere antecedentes de interés. La exploración es normal, con talla y

peso en P25-50 de acuerdo con talla diana y tensión arterial normal. Se aprecian algunas estrías en glúteos poco pigmentadas y escaso desarrollo puberal (A1-2, P1-2, S1-2) por lo que se solicita hemograma, bioquímica general, edad ósea, serología celiaca y estudio hormonal (T4, TSH, ACTH, cortisol, 17-OH-Progesterona, LH, FSH, estradiol y prolactina) siendo todos los estudios normales prepuberales salvo la prolactina que presenta niveles repetitivamente elevados (102 y 116 ng/ml) por lo que se realiza RMN en el que se visualiza un microadenoma hipofisario. Es diagnosticada de hiperprolactinemia y microadenoma hipofisario y se instaura tratamiento con agonista dopaminérgico con normalización progresiva de los niveles de prolactina e inicio posterior de desarrollo puberal. Comentarios: nuestra paciente venía remitida para estudio suprarrenal por presentar estrías en glúteos, sin embargo debido al escaso desarrollo puberal que presentaba se decidió iniciar estudio por retraso puberal.

El retraso puberal puede ser debido a hipogonadismos, hiperprolactinemias, alteraciones suprarrenales y celiaquía entre otras.

Pensamos que la hiperprolactinemia puede ser una entidad infradiagnosticada en pediatría debido a la dificultad para detectar en esta etapa de la vida sus síntomas más característicos como son las alteraciones menstruales, por lo que nos parece importante la determinación de los niveles de prolactina ante cualquier sospecha de alteración o retraso del desarrollo puberal

102 POLIDIPSIA PRIMARIA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Y. Alins Sahun, W. Fayad, P. Czernichow

Hôpital Robert Debré. Endocrinologie et Diabétologie pédiatriques. Paris

Introducción: La polidipsia primaria, trastorno relativamente frecuente en psiquiatría, ha sido poco estudiada en la edad pediátrica. En esta enfermedad, la poliuria es debida al exceso de ingesta hídrica y provoca, secundariamente, una supresión fisiológica de la secreción de hormona antidiurética (ADH). Es un diagnóstico de exclusión, que obliga a descartar la existencia de enfermedad sistémica, patología neurohipofisaria o alteración renal, antes de considerar la posibilidad de un defecto primario de la regulación hídrica.

Objetivo: Describir la presentación clínica y la evolución de la polidipsia primaria infantil.

Material y métodos: Estudio prospectivo de 9 pacientes, de edades comprendidas entre 12 m y 15 años, referidos al Servicio de Endocrinología Pediátrica por polidipsia, entre noviembre de 1994 y Febrero de 1998. Tras descartar la existencia de una poliuria osmótica, un test de restricción hídrica fue realizado a todos los pacientes, asociando Desmopresina (DDAVP) intranasal en caso necesario.

Resultados: La edad media al diagnóstico fue de 5,6 (1-15) años, con un porcentaje similar de varones y mujeres (45 vs 55%). Todos los pacientes presentaban una auxología normal en el momento de su evaluación, independientemente de la duración previa de la sintomatología (entre 2 y 12 meses). La exploración clínica cuidadosa asociada a un test de restricción hídrica permitió el diagnóstico de polidipsia primaria en 6 pacientes (66% de los casos). El test de DDAVP intranasal fue

Tabla 1.

Características	Pac 1	Pac 2	Pac 3	Pac 4	Pac 5	Pac 6	Pac 7	Pac 8	Pac 9
Sexo	varones	mujeres	mujeres	mujeres	varones	varones	varones	varones	mujeres
Edad (años)	4 ⁹ /12	1 ³ /12	1	4 ¹⁰ /12	12	1 ⁶ /12	8	15	26/12
Ingesta hídrica ml/día	3.000	1.500	450	2.000	9.000	2.000	3.000	3.750	3.000
Evolución (meses)		3 m		12 m	2 m	12 m	>12 m	3 m	12 m
Restricción hídrica (h)	13	14	8	10	13	11	12	18	13
Osm urinaria post deprivac.	806	521	1.077	1.100	850	932	865	810	753
Osm urinaria tras DDAVP	No	996	No	No	No	No	No	877	753
Osm plasmática post deprivac.	292	285	normal	294	292	294			
Recuperación (meses)	2m	6 m	<1 m	1,5 m	Pérdida seguim	4 m	Mejoría parcial	Pérdida seguim	Fracaso tto.

necesario en 3 pacientes con concentración urinaria en los límites de la normalidad. En dos casos se realizó una Resonancia Magnética Nuclear cerebral para evaluar el área hipotálamo-hipofisaria. La señal hiperintensa de la neurohipófisis fue objetivada en ambos casos.

En el caso 2, la polidipsia resultó ser secundaria al tratamiento inadecuado del estreñimiento por parte de los padres. En el Paciente 7, con antecedentes de polidipsia en 2 generaciones, un factor comportamental ambiental podría estar implicado. En otros 2 casos (pacientes 5 y 6) se objetivaron dificultades psicológicas.

Conclusiones: 1. La polidipsia primaria en la edad pediátrica se presenta, fundamentalmente, en edades tempranas (por debajo de los cinco años). 2. El test restricción hídrica de fue diagnóstico en 8 pacientes. El paciente 2 requirió múltiples administraciones de DDAVP intranasal para inducir una concentración urinaria normal. 3. Factores ambientales (comportamentales) o creencias erróneas de los padres pueden estar en la génesis de la polidipsia. 4. La polidipsia primaria infantil es un trastorno autolimitado.

103 ESTATUS EPILÉPTICO Y SECRECIÓN INADECUADA DE ADH

C. del Castillo Villaescusa, A. Abeledo Gómez, A. Clement Paredes, P. Barona Zamora y J. Marín Serra
Hospital Universitario Dr.Peset. Pediatría. Valencia.

Introducción: El síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH) consiste en una excesiva secreción de ADH para los estímulos osmóticos o de volumen que recibe el paciente. La etiología es diversa, desde patología pulmonar, neurológica, tumoral, fármacos o tras postoperatorios neuroquirúrgicos. Dentro de la patología neurológica el estatus epiléptico es una causa poco frecuente de estímulo anómalo de ADH.

Caso clínico: *Anamnesis:* Escolar mujer de 10 años remitida por dolor abdominal, vómitos y somnolencia excesiva de dos días de evolución. No fiebre ni otros síntomas asociados.

Antecedentes personales: Perinatal normal. Retraso psicomotor detectado desde los 15 meses. No control de esfínteres.

Controlada en Neuropediatría desde los 3 años con diagnóstico de ausencias (EEG típico) y sospecha de síndrome de Landau-Kleffner. Tratamiento con ácido valproico en retirada por permanecer asintomática los dos últimos años. RNM a los 4 años normal.

Antecedentes familiares: Sin interés.

Exploración clínica: Peso 31 kg, Tª 36,2 °C, PA 100/60 mmHg, FC 90 lpm, FR 14 rpm, Sat.O 2,97%

Regular estado general, desorientación espacial y lenguaje incoherente, decaimiento, con el resto de exploración neurológica normal. Buena coloración e hidratación, no hay edemas periféricos, auscultación cardiopulmonar normal, abdomen blando y depresible sin masas ni hepatoesplenomegalia, con dolor difuso en hipogastrio y ambas fosas ilíacas sin defensa, ORL normal, no rigidez de nuca ni signos meníngeos.

Exploraciones complementarias:

En urgencias. Hemograma: hematíes 3.780.000, Hb 11,6 gr/dl, hematocrito 32,8%, leucocitos 13.200 (L18,6%, M8,6%, N72,5%, E0.1%), plaquetas 289.000.

Bioquímica: glucosa 170 mg/dl, urea 22 mg/dl, creatinina 0,5 mg/dl, GPT 12 UI/l, amilasa 48 UI/l, Na 130 mEq/l, K 4,3 mEq/l, Cl 94 mEq/l. PCR 5,3 mg/l.

Gasometría venosa: pH 7,29, pCO₂ 49,8, bicarbonato 23,7

Orina (anormales y sedimento): densidad 1007, pH 7, cetonuria 5 mg/dl, resto negativo.

RX tórax y ecografía abdominal normales.

Durante la evolución (tras la convulsión). Bioquímica: glucosa 130, urea 14, creatinina 0,4, Na 116, K 4, Cl 83, calcio 9,4, GPT 3, amilasa 159, proteínas totales 6,1.

Osmolaridad suero: 235 mOsm/kg.

Gasometría venosa: pH 7,35, bicarbonato 19, EB -5.

LCR: citobioquímica y cultivo normales. PCR para M.tuberculosis, varicela, herpes simplex, CMV, VEB y Toxoplasma negativa.

Amonio: 31 micromol/l.

TSH 2,53, T₄ 1,3.

Carnitina total y libre, ácidos orgánicos en orina, aminoácidos en sangre y aminoácidos en orina: normales.

RNM cerebral y TAC con contraste normales. Fondo de ojo normal.

Mantoux negativo.

Evolución: Ingresa ante la persistencia de vómitos, dolor abdominal y somnolencia. Tras 24 horas del ingreso y de forma brusca, presenta episodio de mirada perdida y movimientos tónico-clónicos de 3 minutos de duración que cede espontáneamente, presentando un segundo episodio diez minutos después que cede con tratamiento (diacepam rectal y bolo de ácido valproico iv). En la analítica practicada en ese momento presenta hiponatremia severa (116 mEq/l) verdadera (hiposmolaridad plasmática) con sodio urinario elevado e

hiperosmolaridad urinaria (mayor que la plasmática) sin signos de deshidratación-hipervolemia (por falta de control urinario no tenemos diuresis). Se interpreta como SSIADH, pautándose bolo de cloruro sódico iv, furosemida iv y restricción de líquidos de mantenimiento hasta 40% de sus necesidades basales, con aporte de sodio según pérdidas urinarias horarias. Normalización de electrolitos plasmáticos en las siguientes 24 horas. Se descartan diferentes causas y se interpreta el SSIADH secundario a su estatus eléctrico junto con vómitos (probablemente debidos ya a su estatus eléctrico). El EEG muestra estatus eléctrico cerebral no convulsivo que mejora con ácido valproico a dosis progresivas y clonacepam.

Conclusiones: El SSIADH puede desarrollarse en multitud de patologías. Las alteraciones neurológicas son una de las muchas situaciones donde lo podemos encontrar, y en concreto el estatus epiléptico. Es importante tener siempre presente que las alteraciones hidroelectrolíticas pueden complicar cualquier patología, tanto por alteración en el contexto de la enfermedad como de forma iatrogénica en el tratamiento instaurado.

104

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO CON PUBERTAD ADELANTADA

R. Ruiz Cano, C. Sánchez González, G. Pérez de Nanclares**, A. Pérez Pardo y A. Vidal Company

S. Endocrinología Pediátrica. S. Pediatría. CHU Albacete. **Unidad de Investigación Hospital de Cruces. Baracaldo.

Introducción: Los pseudohipoparatiroidismos (PHPTH) se caracterizan por presentar una resistencia periférica a la acción de la parathormona (PTH), objetivándose unos niveles séricos de calcio bajo, aunque no siempre, con fósforo alto y PTH en suero elevada. Según presenten o no mutaciones del gen de la proteína G, osteodistrofia de Albright, respuesta a la PTH exógena (niveles de AMPc en orina) y de otras hormonas en suero los pseudohipoPTH se han clasificado en varios tipos (1a, 1b, 1c, II y pseudopseudoPHPTH). Presentamos un caso de PHPTH con normocalcemia y con mutación *de novo* del gen de la proteína G.

Caso Clínico: *Motivo de Consulta:* Niño de 13 años y 4 meses que es remitido desde su Centro de Salud, por talla baja y desarrollo sexual rápido. *Antecedentes personales:* Embarazo normal, parto a término finalizado mediante cesárea por SFA. PRN: 2800gr; LRN: 48 cm. Ingresó de RN por sospecha de sepsis. PLV desde el inicio, tuvo problemas con la alimentación en la lactancia. Calendario vacunal correcto. Desarrollo psicomotor: mal rendimiento escolar (repetidor de un curso), precisó tratamiento con logopeda. Pubarquia a los 10,5 años. *Antecedentes familiares:* Madre 39 años G/A/V: 2/0/2. Sana. T: 154,4 cm Mq 11,5 años. Padre 42 años sano. T: 173 cm. Hermana 17 años sana. T: 165 cm. Mq 11,5a. No pubertades precoces en la familia. No hirsutismos. *Exploración física:* Peso: 49 kg (p75). Talla: 146 (p3-10). Brazada: 143 cm. IMC: 23 (P 90-97) SI: 69 cm; SS/SI = 1,07 ↑ Extremidades cortas y frente prominente. Alteraciones dentarias con asimetría mandibular. 4º metacarpiano izquierdo y metatarsianos cortos. Genitales externos: pene normal, P 5; testes en bolsas de 20 ml. Resto de EF

normal. *Exploraciones complementarias:* Perfil óseo: Ca 9,2 mg/dl (8,1-10,4). P 6,1 mg/dl (2,7-4,5). Mg: 1,95. PTH 230 pg/ml (10-65). Fosfatasa Alcalina 160 (98-279). 1-25 y 25 OH vitamina D: normales. Perfil hormonal: TSH 5,09, 8,1 y 8,2; T4 libre 1,13 ng/dl. Cortisol 6,1 mcg/dl (6-30). Testosterona: 10,4 ng/dl; FSH: 6,01 mU/ml; LH: 5,38 mU/ml; E2: 53 pg/ml. Test de estímulo de GH (ng / ml) tras hipoG insulínica: 3,8-0,6 - 21,4-34,3. IGF1: 221 ng/ml. Cortisol basal: 11,8 pg/ml; a los 60' de hipoG: 26,6 pg/ml. Test de TRH: TSH 20': 32,4; 30': 26,4 y a los 60': 18,4. ADH basal: 4,18 pg/ml; Osmol P: 290; Osmol O: 667. Otras: Cariotipo: 46 XY. Orina: Sistemático: normal. Ca en orina: 1,4 mg/dl; Ca/creatinina: 0,02. P en orina: 102 ml/dl; cociente P/Cr: 0,9. Pruebas de imagen: Edad ósea: 17,5 años (EC: 13,3 a). Serie ósea: Disminución del 4º meta mano izquierda con falanges, metacarpianos y metatarsianos cortos. No otras alteraciones displásicas. No calcificaciones subcutáneas. TAC craneal: normal, no se observan calcificaciones. Ecografía paratiroides: normal. Estudio del gen de la proteína G (GNAS1) del cromosoma 20q13: mutación en el exón 5 en uno de los alelos, consistente en el cambio de metionina por isoleucina (Met110Ile). Los padres no presentan la mutación.

Evolución: Mantuvo los niveles de calcio en límites normales sin tratamiento. No creció más quedando con una talla de adulto de 146 cm, siendo su talla diana de 170,2 cm. Presenta mialgias intensas en muslos y brazos sin que se observen calcificaciones a esos niveles.

Discusión: La mutación del gen de la proteína G así como las alteraciones características de la osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA) se observan en el PHPTH 1a y en el pseudopseudohipoparatiroidismo (pPHPTH) diferenciándolas de los otros tipos de pseudohipoPTH. Por la mutación en el gen que codifica a la proteína G, ambas formas pueden presentar resistencia a la acción de otras hormonas dependientes de la proteína G. En nuestro caso hay una elevación leve de la TSH con otras hormonas normales. El calcio puede ser normal, en ambas formas de pseudohipoparatiroidismo, en los primeros años de vida. Cuando la mutación la transmite la madre, en el hijo se desarrolla un PHPTH tipo 1a, pero si proviene del padre será un pPHPTH. En nuestro caso la mutación era *de novo* por lo que la única forma de diferenciarlos sería midiendo la AMPc en orina y la reabsorción tubular de fosfato tras la administración de PTH exógena, que no está disponible en nuestro país. La progresión rápida de la pubertad y la aceleración de la maduración ósea en nuestro paciente, se explican porque esta mutación es termodependiente, siendo inactivadora a 37 °C y activadora a 33 °C (temperatura testicular). Su grado de obesidad no es muy intenso porque el niño realiza mucho deporte.

Conclusiones: En los varones, por la mutación del gen de la proteína G, se activa la acción de la LH produciendo una pubertad rápida y corta empeorando aún más la talla de adulto. Como en nuestro caso, sería deseable disponer de PTH exógena para la confirmación del diagnóstico.

105

HIPOPARATIROIDISMO Y PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO: EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON ALFACALCIDOL

M. Clemente León, M. Gussinyer, D. Yeste, M.A. Albisu, R. Cebrián y A. Carrascosa

Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Pediatría. Barcelona.

Introducción: En el hipoparatiroidismo existe una deficiente conversión renal de 25-OH-vitamina D3 en su forma activa 1,25-(OH)₂-D3. El tratamiento requiere la administración de dosis altas de vitamina D o la utilización de sus metabolitos hidroxilados en posición 1 (1,25-(OH)₂-D3 y 1α (OH) D). La reciente aparición del metabolito alfacalcidol (1α (OH) D) de fácil dosificación (dosis mínima administrable en gotas 0.1 µg/día) y manejo ha permitido mejorar el control de los niveles de calcio y fósforo de algunos pacientes.

Objetivo: Evaluar la respuesta al tratamiento con vitamina D de los casos de hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo tratados en nuestra unidad.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo en 16 pacientes (8 niños y 8 niñas) diagnosticados de hipoparatiroidismo (tiroidectomía, n = 6; DiGeorge, n = 2, sr. poliglandular autoinmune, n = 2; alteración del sensor del calcio, n = 2; asociación CHARGE, n = 2; hemocromatosis, n = 1; idiopático, n = 1) y en 4 pacientes (2 niños y 2 niñas) diagnosticados de pseudohipoparatiroidismo (3 tipo Ia y 1 sin fenotipo de Albright). Valoración de calcio y fósforo en plasma y de calciuria antes y después del tratamiento con vitamina D. Se consideró calciuria patológica la superior a 5 mg/kg/día o el cociente Ca/cr orina > 0,2.

Resultados: Cinco pacientes recibieron tratamiento inicial con vitamina D2 o D3 a dosis de 1.000-15.000 UI/día, 12 recibieron tratamiento con calcitriol (10 como tratamiento inicial y 2 de segunda opción) a dosis de 0,25-1,5 mcg/día y 8 con alfacalcidol (2 inicialmente y 6 de segunda opción) a dosis de 0,2-1,8 mcg/día. Motivo de cambio de calcitriol a alfacalcidol: mal control (n = 4), calciuria patológica (n = 2). No se observaron diferencias significativas (p < 0.05) en el incremento del calcio ni en el descenso del fósforo entre el tratamiento con calcitriol y con alfacalcidol. Cinco pacientes presentaron calciuria patológica, 4 durante el tratamiento con calcitriol a dosis de 1-1,5 µg/día y 1 con alfacalcidol a dosis de 1 µg/día. Ningún paciente presentó nefrocalcinosis.

(Tabla pie de página)

Conclusión: el alfacalcidol es una buena opción terapéutica para el tratamiento del hipoparatiroidismo y del pseudohipoparatiroidismo. Frente al calcitriol presenta como ventajas su fácil dosificación y el menor riesgo de intoxicación, no observando diferencias en su eficacia.

106

PSEUDOHIPALDOSTERONISMO TIPO I. FORMA MÚLTIPLE

J.M. Martos Tello, E. Muñoz, Aranzazu, C. Vicente Calderón, A. Gutierrez Macías y S. Gracia Manzano

Hospital virgen de la arrixaca. Pediatría. Murcia.

Introducción: El término Pseudohipoaldosteronismo se utiliza para designar la falta de respuesta del túbulo renal a la Aldosterona. El tipo I se caracteriza clínicamente por síndrome pierde sal. Existen dos formas de esta entidad, la forma renal (AD) y la múltiple (AR) y que afecta a varios órganos. Presentamos un caso de forma múltiple.

Caso clínico: Neonato mujer de 9 días de vida remitida desde Hospital Comarcal tras parada cardiorrespiratoria. Antecedentes familiares: Madre 38 años, GAV 8/2/6. Padre sano. Origen magrebí. Consanguinidad. 2 hermanos fallecidos entre el 1er y el 3er mes de vida por causas no aclaradas.

Antecedentes Personales: Gestación controlada, sin incidencias. Parto; cesárea por desproporción a las 42 semanas. Apgar 9/10. Peso al nacimiento: 3.000g. Ingresado en hospital de origen desde los 6 días por episodio de apnea, rechazo de alimentación y vómitos.

Exploración física: FC 130 lpm, FR 30 rpm, SatO₂: 100%. (FiO₂ 0.5). Intubado por vía nasotraqueal. Mal estado general. Regular hidratación. Buena ventilación sin soplos. Ruidos transmitidos de vías altas. Abdomen sin organomegalias. Genitales externos femeninos normales. Resto sin hallazgos.

Exploraciones complementarias destacables:

Hemograma: 18280 leucocitos (72%N, 21%L), Hb/HCT: 18,3/49%. **Coagulación normal.** **Bioquímica:** Glu 58, Creat 0,59, U 7, Ca 9,9, Na 118, K 9,5, Cl 91. **Gasometría:** PH 7,11, PCO₂ 44, HCO₃ 13,7, EB -13,9, Lact 4,9. **Bioquímica orina:** Na_u117 (?), K_u (?), FENA 1,5%. **Determinaciones hormonales:** ACTH 107 pg/ml (16,2-79), ARP 23,7 ng/ml (3,14-16,05), Aldosterona basal > 2000 (43,5-1460), 17OH-P 49,9 ng/ml (2,60-18,94), DEAHS 1,95 mcg/ml (0,15-2-1), Cortisol 0,8 (VN. 0-8) **Test del sudor:** ClNa 100 mEq/l (↑). Pendiente de resultados de estudio de mutaciones del canal de Na (remitidas muestras de ambos progenitores y del caso)

Evolución y tratamiento: Ingresa en UCI-neonatal. Ante la situación de acidosis metabólica con hiponatremia e hiperpotasemia se inician medidas terapéuticas para insuficiencia suprarrenal con hidrocortisona, fluorhidrocortisona y terapia antipotasio precisando diálisis peritoneal y administración de lidocaina por arritmias. Tras conocer resultados de niveles hormonales y establecer sospecha diagnóstica de Pseudohipoaldosteronismo Tipo I se suspenden progresivamente, glucocorticoides y mineralcorticoides. Ha precisado varios ingresos de larga duración por descompensación metabólica. En la actualidad 6 meses de vida, presenta discreto retraso psicomotor e infecciones respiratorias de repetición. Tratamiento de mantenimiento con suplementos de Na, HCO₃ y Resín Calcio.

	Al diagnóstico (n = 20)	Inicio calcitriol (n = 12)	En tratamiento con calcitriol (n = 12)	Inicio alfacalcidol (n = 8)	En tratamiento con alfacalcidol (n = 8)
Edad (años)	7,46 ± 6,75	12,1 ± 5,5	14,2 ± 5,0	10,6 ± 6,2	12,2 ± 5,8
Calcemia (mg/dl)	6,2 ± 0,76	6,8 ± 0,43	8,2 ± 1,51	7,9 ± 1,02	9,0 ± 0,77
Fosforemia (mg/dl)	8,2 ± 1,4	7,5 ± 1,56	5,6 ± 1,31	6,0 ± 1,25	5,7 ± 1,01

Discusión: Si bien la situación bioquímica inicial de este paciente orienta hacia patología suprarrenal, la no virilización de genitales externos limita el diagnóstico a trastornos de mineralocorticoides. Los niveles hormonales de aldosterona y renina (muy elevados) confirman el diagnóstico de Pseudohipoaldosteronismo tipo I. La existencia de consanguinidad en progenitores, la clínica respiratoria de repetición y los niveles de ClNa en sudor dirigen hacia la forma múltiple de esta entidad aunque el diagnóstico de certeza se obtendrá con el estudio molecular.

Conclusiones: 1. El Pseudohipoaldosteronismo tipo I es una entidad rara, hereditaria caracterizada por la falta de respuesta renal a los mineralocorticoides, pérdida salina, hiponatremia, hipernatriuria hipercaliemia y acidosis metabólica. 2. El diagnóstico se establece ante situaciones de pérdida salina con niveles muy elevados de aldosterona y renina. 3. El diagnóstico diferencial debe establecerse con situaciones de hipofunción mineralocorticoide. 4. El tratamiento se basa en aporte sódico, y medidas antipotasio.

107 SÍNDROME DE BECKWITH WIEDEMANN Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA

P. Lapunzina Badía, L. Magano, A. Delicado, M.L. de Torres, M.A. Mori, I. Vallcorba, L. Fernández, M. Palomares, M. Segovia, C. Perandones, I. Lopez Pajares, S. Pasqualini y R. Gracia

Hospital Universitario La Paz. Madrid. Centro Nacional de Genética y Halitus. Buenos Aires. Servicio de Genética y Endocrinología Infantil. Madrid.

Sobre 67 pacientes con Síndrome de Beckwith-Wiedemann con datos completos en el Registro, 8 niños han nacido mediante técnicas de reproducción asistida.

En la tabla se exponen las características principales de estos pacientes:

# Pac.	Tipo de embarazo	Gemelaridad	Concordancia de enfermedad en el otro gemelo	Estudios moleculares
1	FIV	Doble	No	UPD
2	ICSI	Doble	No	Hipometilación de LIT1
3	ICSI	Doble	No	Hipometilación de LIT1
4	ICSI	Doble	No	Hipometilación de LIT1
5	ICSI	Simple	-	Hipometilación de LIT1
6	ICSI	Doble	No	Hipometilación de LIT1
7	ICSI	Triple	Uno si otro no	Pendiente
8	ICSI	Triple	Uno si otro no	Pendiente

Los datos que observamos confirman las comunicaciones realizadas por otros registros e investigadores en poblaciones de pacientes con SBW en la que se ha observado un incremento de la gemelaridad y de pacientes nacidos con técnicas de reproducción asistida.

Estos datos orientan a mecanismos epigenéticos intrínsecos probablemente asociados tanto a las técnicas de reproducción asistida como al proceso biológico de gemelaridad.

108 SÍNDROME DE NOONAN: FAMILIA CON MUTACIÓN N308D GEN PTPN11 EN TRES MIEMBROS

M. Zapico Álvarez-Cascos, A. Gutierrez, B. Ezquieta, L. Ruiz, I. Martín y J. Flores

Hospital Universitario General Alicante. Unidad Endocrinología Infantil. Alicante.

Introducción: El síndrome de Noonan es un síndrome malformativo congénito, autosómico dominante, caracterizado por distintos defectos cardíacos, talla baja y anomalías faciales. Su diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos mayores y menores. Algunos estudios han encontrado una mutación en el gen PTPN11 en el 100% de los casos de transmisión familiar y en el 50% de los casos de aparición esporádica. En la actualidad se han descrito 19 diferentes mutaciones, siendo la más frecuente N308D. En relación con esta mutación se ha observado un mayor índice de estenosis valvular pulmonar.

Material y métodos: Se realizó examen clínico, estudio cardiológico y genético en una mujer afectada de S.Noonan (caso índice), sus 7 hermanos (4 varones y 3 mujeres) y su madre. Para el estudio genético se realiza extracción de DNA por procedimientos estándar a partir de sangre entera en EDTA. PCR y secuenciación directa de las regiones codificantes y de fronteras intrón/exón del gen PTPN11 (descrito por Kosaki et al, J Clin Endocrinol Metab 2002).

Resultados: Aspectos clínicos de los miembros que presentan la mutación N308D del gen PTPN11:

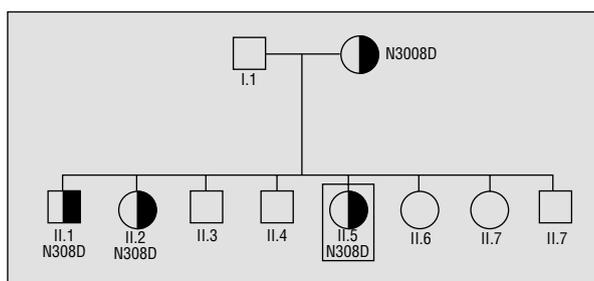
Caso índice (II.5 hija): Talla baja, rasgos faciales típicos, cubito valgo, CIA, insuficiencia valvular pulmonar con estenosis funcional pulmonar y dilatación aorta ascendente.

Madre: Talla baja, no cardiopatía, ni rasgos faciales típicos..

II.1 hijo: Talla baja, no cardiopatía, rasgos faciales típicos y cubito valgo.

II.2 hija: Talla baja, rasgos faciales característicos, válvula aórtica bicúspide, prolapso mitral y dilatación aorta descendente.

Estudio gen PTPN11



Conclusiones: En la familia estudiada la mutación N308D es transmitida por la madre cuyo fenotipo es menos sugestivo del S. Noonan que en el caso de los tres hijos con dicha mutación (transmisión madre:padre 3:1). La correlación fenotipo-genotipo en todos los hermanos con la mutación N308D del gen PTPN11 es alta, si bien con expresión fenotípica variable. Sólo un miembro de la familia con la mutación N308D estudiada presenta valvulopatía pulmonar (caso índice), descrita en la literatura como la cardiopatía más frecuente asociada a dicha mutación. Los hermanos que no muestran la mutación N308D no presentan cardiopatía congénita ni rasgos característicos del S.Noonan.

109

SÍNDROME DE TURNER. NUESTRA CASUÍSTICA

M.P. Martín-Tamayo Blázquez, M. Nuñez Estevez y J.J. Cardesa García

Hospital Materno-Infantil. Endocrinología Infantil. Badajoz.

Introducción: el síndrome de Turner (ST) es aquel caracterizado por monosomía total o parcial del gonosoma X, disgenesia gonadal, fenotipo turneriano, retraso del crecimiento e infantilismo sexual.

Objetivo: conocer las características de los pacientes diagnosticados en nuestro hospital de ST y compararlas con los resultados obtenidos en la literatura.

Paciente y métodos: revisamos retrospectivamente 17 pacientes con diagnóstico de ST controlados en los servicios de endocrino y genética del Hospital Materno-Infantil de Badajoz. Se excluyen 3 de ellos por dificultades en la recogida de datos. Analizamos las siguientes variables: motivo de consulta inicial, edad al diagnóstico, cariotipo, fenotipo, patología asociada, desarrollo puberal y velocidad de crecimiento.

Resultados: el motivo de consulta inicial más frecuente de estas pacientes fue la talla baja (50%). La edad media de diagnóstico fue de 4 años y 2 meses. Respecto al genotipo el 43% tienen una monosomía completa, el 21% una monosomía parcial y el 36% mosaicismos. El 85% de los pacientes presentaban fenotipo turneriano. Así mismo también el 85% presentaban patología asociada, siendo las más frecuentes las enfermedades autoinmunes (64%) y dentro de estas la tiroiditis linfocitaria crónica. El desarrollo puberal apareció de forma espontánea en el 14% de las pacientes mientras que el 43% precisó tratamiento hormonal para su desarrollo encontrándose el resto aún en edad prepuberal. En cuanto al crecimiento el 78% de las pacientes recibió tratamiento con GH y el total de pacientes se encuentra actualmente en P75-90 en las gráficas de crecimiento para niñas con ST.

Conclusiones: debido a la alta prevalencia del ST consideramos importante conocer sus características fundamentales para poder realizar un diagnóstico precoz del mismo y con ello mejorar el abordaje clínico-terapéutico de estas pacientes. Nuestros resultados se muestran concordantes con la literatura revisada.

110

SÍNDROME DE PRADER-WILLI EN PRETÉRMINO DE 33 SEMANAS DE GESTACIÓN

I. Leiva Gea, E. García-Triviño, V. Esteban Marfil, M.D. Gámez Gómez, E. Caro Cruz y J. de la Cruz Moreno

Complejo Hospitalario de Jaen. Pediatría. Jaen.

Introducción: El síndrome de Prader-Willi (SPW) se trata de un desorden neuroendocrino descrito por primera vez en 1956 por Prader, Labhart y Willi. Su incidencia global se estima entre 1/10.000 y 1/25.000 recién nacidos vivos. Se trata de recién nacidos de ambos sexos que se caracterizan por hipotonía, hiporreflexia, escasez de movimientos y alteraciones deglutorias. Su diagnóstico resulta difícil en el periodo neonatal ya que el fenotipo dismórfico y conductual típico no está presente hasta años posteriores. Los datos más recientes en relación con la alteración genética que subyace en el SPW señalan que el 65% de los casos deben a deleciones de la

región 15q 11-13 de procedencia paterna, hasta el 25% de los casos disomías uniparentales del cromosoma 15 materno y entre 2 y 5% de los pacientes restantes muestran un patrón de metilación alterado que podría corresponder a la existencia de una mutación en el centro de "imprinting" que regule la desmetilación (activación) de la región 15q 11-13 de origen paterno. Afecta en la mayoría de los casos al gen SNRPN responsable de la expresión de diversos polipéptidos que puede ser diagnosticado por técnicas de hibridación PCR y FISH.

Presentamos un caso de SPW neonatal con estudio genético complementario.

Caso clínico: Pretérmino de 33 semanas de gestación. Antecedentes perinatales: Madre de 26 años de edad. Séptima gestación, 5 abortos anteriores y un hijo varón sano. Gestación actual finalizada en cesárea electiva por polihidramnios y escasos movimientos fetales. RN afecto de hipotonía generalizada, defectos de succión, hipogenitalismo con criptorquidia bilateral y bolsas escrotales hipoplásicas. Se evidencia mejora de hipotonía así como de la succión. Se realizan las siguientes pruebas complementarias: eco cerebral y abdominal normal. Perfil tiroideo normal. EMG con disminución de la velocidad motora. Cariotipo 46 XY. A las 3 semanas de vida se solicita FISH SPW que evidencia deleción paterna de novo 15q 11-13. El diagnóstico temprano permitió una planificación del alta orientada al seguimiento multidisciplinario.

Conclusiones: 1. Presentación de un caso de SPW en un pretérmino de 33 semanas de gestación diagnosticado al mes de vida. Destacamos la importancia del diagnóstico diferencial incluyendo SPW ante hipotonía neonatal acompañada de defecto de succión e hipogenitalismo. El diagnóstico temprano mejora el pronóstico al favorecer una actitud psicopedagógica y terapéutica precoz. 2 Importancia del estudio genético y su aplicación en el consejo de gestaciones posteriores. En el caso presentado debido a una deleción, al igual que ocurre en los casos de disomía uniparental, el riesgo de recurrencia en otro hijo se estima inferior al 1%. A diferencia de los casos de mutaciones en el centro del "imprinting", en los cuales el riesgo que puede alcanzar es del 50% en embarazos siguientes, con una probabilidad de portadores de un 25%.

111

SÍNDROME DE PRADER-WILLI Y TRATAMIENTO CON GH EXÓGENA

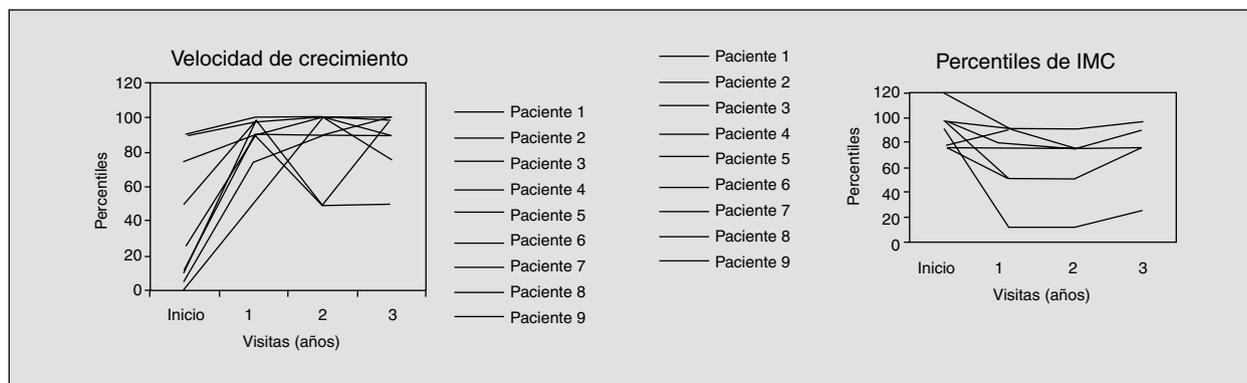
A. Jordán Jiménez, A. Oliver Iguacel, M. Orio Hernandez M.T. García Ascaso, E. Palomo Atance, E. Villasevil Llanos y R. Gracia Bouthelier

Hospital Infantil La Paz. Endocrinología Infantil. Madrid.

Introducción: Desde 2001 está aprobado el tratamiento con GH en niños con SPW. Con la hormona de crecimiento exógena el crecimiento y las proporciones corporales de los niños con SPW sufren una gran mejoría tendiendo a la normalidad. El efecto promotor de crecimiento con la GH exógena, excede incluso al descrito con el déficit clásico de GH.

Objetivo: Evaluar los efectos del tratamiento con GH en pacientes diagnosticados de Síndrome de Prader-Willi.

Material y métodos: Se incluyen en el estudio 9 pacientes, 8 varones y una mujer, con edades comprendidas entre 3 y 16 años. La edad media al diagnóstico fue a los 4 meses de vida (rango de recién nacido hasta los 6 años). La talla media al na-



cimiento es de 48 cm (45-50,5). El peso medio al nacer de 2.885 gr. (2.150-3.000). La alteración genética del total de los pacientes era una microdelección intersticial del cromosoma 15. La edad media de inicio del tratamiento con GH es de 6 años y 2 meses. Las dosis de GH empleadas fueron 0,21-0,25 mg/kg/sem. Se analiza la variación de la velocidad de crecimiento, el peso, la talla, el IMC, la masa magra y masa grasa, previo al tratamiento y durante el mismo. También se valora la progresión de la cifoescoliosis, la función tiroidea y el metabolismo hidrocarbonado.

Resultados: Tras un periodo medio de tratamiento de 3 años y seis meses (rango 2,5 de a 6 años), el tratamiento con GH modificó la velocidad de crecimiento de 5,7 cm/año a 11,1 cm/año con una $p = 0,006$; los percentiles medios de la velocidad variaron del p10 al p97 ($p = 0,044$). Las variaciones de los percentiles de peso y talla no fueron estadísticamente significativas. El percentil medio del IMC descendió de p75 a p50, pero tampoco se han evidenciado diferencias estadísticas. No se han observado cambios en la alteración en el metabolismo de la glucosa. En un caso se ha observado hiperinsulinismo después de seis meses de tratamiento. No alteraciones en la función tiroidea. Sólo en un caso se ha observado progresión de la escoliosis tras un año de tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento con GH aumenta de manera estadísticamente significativa la velocidad de crecimiento en nuestros pacientes. El IMC y la composición corporal mejoran aunque los resultados no son significativos, seguramente por el escaso número de pacientes.

No hemos observado efectos secundarios al tratamiento con GH.

112 TRATAMIENTO CON ALENDRONATO DE LA OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA JUVENIL, A PROPÓSITO DE 2 CASOS

M.E. Gallego, J. Sanchez del Pozo, J. Cruz Rojo y G. Lledó Valera
Hospital doce de Octubre. Endocrinología pediátrica. Madrid.

La osteoporosis (OP) se define como una reducción de la masa o de la densidad ósea debida a una disminución de la formación y/o a un aumento de la resorción ósea, junto con una alteración de la arquitectura del esqueleto. Estas 2 alteraciones suponen un aumento del riesgo de fracturas. En el adulto, según la OMS, se define OP a los valores de densidad mineral ósea (DMO) inferiores a -2,5 DS comparado con la

media de la población adulta joven sana de esa misma raza y sexo ($t\text{-score} < 2,5$ DS). En niños aun no existe una definición de consenso, aunque se suele usar para su estimación la comparación de los valores de DMO con los de la población de la misma edad, raza y sexo ($z\text{-score}$). La osteoporosis idiopática juvenil (OIJ) es un proceso infrecuente, generalmente transitorio, caracterizado por una disminución de la DMO que se da en la edad prepuberal en niños previamente sanos. Las formas de presentación pueden ser variadas (dolores óseos, fracturas vertebrales o de metáfisis de los huesos largos) y la clínica suele mejorar con la pubertad. A diferencia de la OI, en la OIJ normalmente no hay antecedentes familiares de OP, no suelen tener fracturas en la infancia o en el periodo preescolar, ni presentan las alteraciones en la dentición ni las escleras azuladas típicas de algunos tipos de OI. El tratamiento actual de la OIJ comprende el uso de suplementos de calcio y vitamina D, y en casos seleccionados se han empleado bifosfonatos, no existiendo aún mucha experiencia con estos fármacos en esta enfermedad. Nosotros recogemos 2 casos de OIJ que presentan mejoría franca con el tratamiento con alendronato sin presentar efectos adversos relevantes.

Caso clínico: 1. Adolescente varón de 13 años sin antecedentes personales de interés, remitido a la consulta de endocrinología por presentar fístulas espontáneas de LCR en oído y nariz (4 intentos de cierre quirúrgico; una de las reaperturas fue secundaria a un traumatismo de mínima intensidad), fractura espontánea de antebrazo y dolores poliarticulares. Exploración física: Talla 150 cm (p25); peso 47,5 kg (p50), estadio Tanner I, no dismorfias, escleras azuladas ni alteraciones en la dentición. Pruebas complementarias (en la primera visita): Hemograma, bioquímica, coagulación, IGF-1, PTH, 25-OH-Vit D, ACTH, cortisol, FSH, LH, Testosterona, hormonas tiroideas, PRL y estudio de función renal (incluyendo excreción de calcio en orina) normales; estudio de malabsorción negativo; Telopéptido N-Terminal del procolágeno I (NTX): 491 (10 veces límite superior); Osteocalcina: 21 (alta), FA osea: 42 (alta); Densitometría: $t\text{-score} = -4,6$ DS y $z\text{-score} = -2$ DS. El paciente fue tratado con suplementos de calcio y vitamina D durante 3 meses sin mejoría en los valores de densitometría, por lo que se inició tratamiento con alendronato oral (70 mg a la semana). Tras 7 meses de tratamiento con alendronato, desaparecieron los dolores poliarticulares y mejoraron en un 50% los valores de $z\text{-score}$ ($t\text{-score} = -3,5$ DS y $z\text{-score} = -1$ DS). No se presentaron efectos adversos a la medicación salvo molestias digestivas leves.

Caso clínico 2: Niño de 9 años remitido a la consulta de endocrinología por haber presentado fractura de la 6ª vértebra dorsal tras haber sufrido una caída, y por fractura-aplastamiento de las vértebras T-12 a L-2 tras cuadro de tos. Antecedentes familiares de osteoporosis en la abuela paterna (aplastamientos vertebrales a los 60 años) sin otros antecedentes personales de interés. Exploración física: Talla 145,8 cm ($p > 97$); peso 53,3 kg ($p > 97$), IMC = 25, acantosis nigricans en axilas, estadio Tanner I, no dismorfias, escleras azuladas ni alteraciones en la dentición. Pruebas complementarias (en la primera visita): Hemograma, bioquímica, IGF-1, PTH, 25-OH-Vit D, ACTH, cortisol, Testosterona, PRL, hormonas tiroideas y estudio de función renal (incluyendo excreción de calcio en orina) normales; estudio de malabsorción negativo; edad ósea normal; gammagrafía ósea: con aplastamientos vertebrales y escasa actividad osteoblástica; Telopéptido N-Terminal del procolágeno I (NTX): 254 (5 veces límite superior); Osteocalcina: 21 (alta), FA ósea: 64 (alta); Densitometría: t-score = -6 DS y z-score = -2,5 DS. El paciente comenzó tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, a los que se asoció un mes más tarde tratamiento con alendronato a 70 mg/semana, dosis que tuvo que ser disminuida a 40 mg/semana por presentar dolores óseos. A los 6 meses de tratamiento se incrementaron en un 37% los valores de z-score (t-score = -5,2; z-score = -1,7) y no ha vuelto a presentar fracturas óseas.

113 OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA JUVENIL VS HIPERPARATIROIDISMO. UNA LLAMADA DE ATENCIÓN SOBRE LA RELATIVIDAD DE ALGUNOS ESTUDIOS HORMONALES

R.M. Yang Lai, A. Rubira Tobaruela y I. Gordo

Hospital de La Serranía de Ronda. Málaga. Centro de Salud Villamartin. Cádiz. Pediatría. Rehabilitación. Ronda. Málaga.

Introducción: La Osteoporosis no es un proceso frecuente en la edad pediátrica, como pone de manifiesto la escasez de casos publicados en la literatura. No obstante, el caso que nos ocupa ilustra sobre la necesidad de pensar en ella, aún en ausencia de fracturas óseas, y sobre las dificultades que puede plantear su diagnóstico etiopatogénico.

Caso clínico: Motivo de consulta: Niña de 13 años y 8 meses de edad que consultó por primera vez en el Servicio de Traumatología por dorsolumbalgia intermitente, de años de evolución y por torpeza motora (más al caminar y correr), siéndole diagnosticados isquiotibiales cortos, por lo que fue remitida al Servicio de Rehabilitación, donde se confirma retracción de isquiotibiales. En estudios radiológico y analítico solicitados por Rehabilitación se le detectaron osteopenia/osteoporosis generalizada, vértebras dorsales bicóncavas (7ª a 9ª) y PTH intacta elevada (97,7 pcg/mL), con Ca, P y FA normales, por lo que fue remitida al Servicio de Pediatría con diagnóstico de sospecha de hiperparatiroidismo. A.F.- Madre: esclerosis múlti-

ple; hermana: labio leporino; talla diana: 160,1 cm (Pc 50-25). A.P.- Estrabismo convergente OI intervenido; torpeza motora al caminar "desde siempre"; dorsolumbalgia intermitente desde su primera infancia; ausencia de fracturas óseas; no menarquia. Exploración física: Peso: 54,2 kg (Pc 75-50): sobrepeso. Talla: 157,1 cm (Pc 50-25): acorde con su TD. Locomotor: leve cifosis dorsal. Dolor dorsolumbar a la palpación vertebral. Isquiotibiales cortos o retraídos. Carrera con tronco en flexión y apoyando toda la planta del pie. Desarrollo puberal: S2-3. No axilarquia ni pubarquia. Resto, sin hallazgos resaltables. Exploraciones complementarias 1: Hematimetría: N. VSG: discretamente elevada (42 mm 1ªh). Ca: N (9,22, 9,11 y 9,51 mg/dL). P: N (4,40, 4,46 y 4,41 mg/dL). Mg: N (2mg/dL). FA: N (157, 146 y 155UI/L). Colesterol T: elevado (187 y 194 mg/dL). LDL-C: elevado (126 mg/dL). HDL-C: N. Osteocalcina: discretamente elevada (40,7 ng/mL) (r 4-17). Exploraciones complementarias 2: TSH, T4-L, Cortisol, Prolactina, FSH, LH, E-2 y TST: N (prepuberales). Insulina y Péptido C: N. 25 (OH) D: N (19 ng/mL) (r 9-37). 1,25 (OH)₂ D: N (91pmol/L) (r 28-110) PTH intacta:

– mayo 04 (Hospital A): 97,7 pg/mL (r 7-53)

– febrero 05 (Hospital A): 76,1 pg/mL

– febrero 05 (Hospital B): 27 pg/mL (r 15-60)

– marzo 05 (Hospital A): 55,5 pg/mL

– marzo 05 (Hospital B): 32 pg/mL

– marzo 05 (Hospital C): 57,1pg/mL (r 7-53)

(Nota aclaratoria: Las muestras enviadas a los hospitales A y B en febrero de 2005 procedían de la misma extracción. Las muestras enviadas a los hospitales A, B y C en marzo de 2005 procedían de la misma extracción).

Exploraciones complementarias 3: Orina elemental: N. Orina de 24 h: Hidroxiprolina: N (59,74 mg/g creatinina) (r < 190). Calcio: N (2,4 mg/k/día). Fosfatúria: N (13,1 mg/k/día). Índice Ca/Creatinina: N (0,13) Filtrado glomerular: N (116 mL/minuto/1,73m²) Exploraciones complementarias 4: Rx columna dorsolumbar: osteopenia/osteoporosis. Vértebras aplastadas y bicóncavas (7ª-9ª D) Rx caderas: osteopenia/osteoporosis. Mala definición de la articulación sacro-iliaca. Rx rodillas: osteopenia/osteoporosis. Rx lateral de cráneo: moteado en "sal y pimienta". Rx mano izda: EO entre 11 y 12 años (EC 13-4/12 años) y osteopenia difusa leve. Ecografía de paratiroides: N. Ecografía abdominal: N. Densitometría ósea (DXA): DMO < -2 DS.

Juicio Clínico: Osteoporosis Idiopática Juvenil. Evolución: Al cabo de un año, tras instaurar tratamiento con Calcio, vitamina D3 y bifosfonato (pamidronato disódico iv en ciclos semestrales) se apreció una mejoría evidente, tanto clínica como radiológica. No ha presentado ninguna complicación.

Conclusión: Con este caso clínico, que sin ser excepcional, tampoco es frecuente en pediatría, queremos llamar la atención sobre la necesidad de la colaboración entre Servicios y sobre la relatividad del valor diagnóstico de algunas determinaciones hormonales, como la PTH intacta en el caso que nos ocupa