

XXIV Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

P-1

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL FAMILIAR

Y. Peña, M. Clemente, M. Gussinyer, D. Yese, J. Oriola* y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona, *Servicio de Hormonología, Hospital Clínico y Provincial de Barcelona

Fundamento. No siempre es fácil distinguir la potomanía de la diabetes insípida, sobre todo en aquellos casos con defecto parcial, y muchas veces el diagnóstico nos lo dará el estudio genético.

Caso clínico. Gemelas univitelinas de 5 años de edad, padre afecto de diabetes insípida pitresín sensible y sin antecedentes personales de interés que consultan por enuresis primaria y síndrome de polidipsia-poliuria, sometidas en dos ocasiones a test de restricción hídrica y diagnosticadas de polidipsia primaria. Debido a la progresión del cuadro se inicia tratamiento sintomático con desmopresina presentando oligoanuria de 36 horas de evolución con rechazo de líquidos. Se realiza test de Miller en un tercer ingreso: capacidad de concentración urinaria conservada (745 mOsm/kg). Tras la administración de desmopresina, aumento en > 9% de osmolalidad urinaria (933 mOsm/kg), compatible con diabetes insípida central parcial. RMN cerebral: ausencia de hiperintensidad neurohipofisaria. Estudio genético: mutación tipo missense en el exón 2 (neurofisina) con sustitución de Pro→Leu en la posición 50, heterocigosis en padre y las dos hermanas. Diagnóstico: diabetes insípida central parcial familiar.

Comentarios. El gen precursor de la vasopresina contiene tres exones que codifican los principales dominios de la proteína precursora: vasopresina (exón 1), neurofisina (exón 2) y glicopéptido C (exón 3). El precursor mutado queda atrapado en el retículo endoplasmático, impidiendo la separación y liberación de la vasopresina, que resulta insuficiente; además, dichos complejos acumulados ocasionan neurotoxicidad, con deterioro progresivo de la capacidad de respuesta ante cambios de osmolaridad plasmática. Se trata, por tanto, de una alteración evolutiva.

Conclusión. En un paciente con poliuria-polidipsia, en caso de obtener resultados compatibles con polidipsia primaria, estaría indicado un estudio genético si tenemos constancia de antecedentes familiares.

P-2

LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DMt1) EN EL AÑO 2001 EN GALICIA

J. Barreiro, M. Santos¹, P. Lázaro², J.M.Martín³, I. Quintela⁴, A. Cepedano⁵, M.J. Pita⁶, M.M. Rodicio⁷, P. Fariñas⁸, M. Caramés⁹, J.L.Chamorro¹⁰, A. Pavón¹¹ y M. Pombo

U. de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Dep. de Pediatría. Facultad de Medicina de Santiago (USC). Grupo de Diabetes Infantil de Galicia: H. Clínico Universitario de Santiago, H. Arquitecto Marcide de Ferrol¹ (A Coruña), H. Materno Infantil Teresa Herrera² (A Coruña), H. de Barbanza³ (A Coruña), H. Virxe da Xunqueira⁴ (A Coruña). H. Xeral Calde de Lugo⁵ (Lugo), H. Comarcal de Monforte⁶ (Lugo), H. da Costa Burela⁷ (Lugo), H. Cristal Piñor⁸ (Ourense), H. Comarcal Valdeorras⁹ (Ourense), H. Xeral-Cies de Vigo¹⁰ (Pontevedra), H. Provincial de Pontevedra¹¹ (Pontevedra).

Objetivo. Conocer las características clínicas y analíticas de los niños de 0 a 14 años que ingresaron en los Hospitales de la Comunidad Gallega (Sergas) durante el año 2001

Pacientes y métodos. Se incluyeron todos los niños, desde el nacimiento hasta los 14 años, residentes en nuestra Comunidad que ingresaron en los Hospitales del Sergas desde el 1 de enero hasta 31 de diciembre del 2001 y que cumplen los criterios de diagnóstico de diabetes tipo 1. En el protocolo de recogida de datos, que se formalizó al ingreso, se incluía: edad, sexo, procedencia, antecedentes personales de patología autoinmune asociada y antecedentes familiares, síntomas previos al debut y su duración, parámetros bioquímicos al diagnóstico: glucemia, HbA1c y cetoacidosis (CAD) con pH < a 7,30 y/o bicarbonato < 15 mEq/L. Los datos se expresan en %, media, rango y DE.

Resultados. Se diagnosticaron 61 casos. La distribución por sexo es 47,5% niñas (29 casos) y 52,5% niños (32 casos). Por grupos de edad: a) entre 0-4 años son 14 pacientes (22,9%), media de edad 2,9 años (rango 1-4 años); b) entre 5 y 9 años son 26 niños (42,6%) con una edad media de 7,3 años (5,1-9,9 a.) y c) entre 10 y 14 años, 21 pacientes (34,4%), edad media de 11,6 años (10,2-13,8 a.). Distribución anual: invierno 31,1% y primavera, verano y otoño 22,9%, respectivamente. Habían recibido lactancia materna el 55,7%. Un paciente presentaba enfermedad celíaca y dos tiroiditis autoinmune, uno de ellos con hipofunción. En relación a antecedentes familiares, 3 pacientes tienen un familiar de primer grado con DMt1 y con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMt2) 1 paciente; 22 pacientes tienen familiares de 2º grado con DMt1 o DMt2. La incidencia de los niños diagnosticados por ingreso supone un

porcentaje de 17,6/100.000/año para nuestra comunidad. *a)* Grupo de 0-4 años: El tiempo medio de debut fue de 12,5 días (1-21 días). Los síntomas previos fueron: poliuria y polidipsia 92,8%, nicturia o enuresis 75%, pérdida de peso 64,3% y polifagia 28,5%. Glucemia 480 mg/dl, HbA1c 8,9% y CAD en 35,7% (5 casos). *b)* Grupo de 5-9 años: El tiempo medio de debut fue de 15,7 días (2-60). Los síntomas más frecuentes son: poliuria 96,1%, polidipsia 88%, pérdida de peso 68%, enuresis 64% y polifagia 52%. Glucemia 395,9 mg/dl, HbA1c 10,5% y CAD 30,7% (8 casos). *c)* Grupo de 10 a 14 años: El tiempo medio de debut fue de 26,1 días (26-120). Los síntomas que destacan son: polidipsia 100%, poliuria 95%, pérdida de peso 85% y polifagia 57,8%. Glucemia 515,4 mg/dl, HbA1c 11,1% y CAD 28,5% (6 pacientes).

Conclusiones. La mayor incidencia de DMt1 se observa entre los 5 y 9 años. Aproximadamente un tercio de los niños fueron diagnosticados en cetoacidosis. El grupo de menor edad es diagnosticado en menos tiempo y con valores inferiores de HbA1c. Los síntomas más frecuentes fueron poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

P-3 INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA PROVINCIA DE HUELVA

S. Bernal*, E. Jiménez*, N. Díaz** y J. García***

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. **Servicio de Pediatría. Hospital Infanta Elena. Huelva. ***Servicio de Pediatría. Hospital de Riotinto. Minas de Riotinto. Huelva.

Objetivos. Conocer la incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 1 en niños de edad menor o igual a 14 años en la provincia de Huelva, así como la distribución por grupos de edad. Evaluar además otros factores como la procedencia del medio rural/urbano o el porcentaje de cetoacidosis al debut.

Material y métodos. Datos obtenidos a través de los registros hospitalarios en los años 1998-2000. Población censada en el padrón del año 1996 del Instituto de Estadística de Andalucía.

Resultados. Se exponen en la siguiente tabla

	Casos totales	Incidencia total*	Edad 0-4 años	Edad 5-9 años	Edad 10-14 años
Año 1998	14	16,5	4 (16,08)	4 (14,19)	6 (19,22)
Año 1999	14	16,01	4 (16,08)	7 (24,83)	6 (19,22)
Año 2000	11	13,06	4 (16,08)	2 (7,09)	5 (16,02)

*Nº casos/100.000 habitantes.

P-4 INGRESOS HOSPITALARIOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA DIABETES: ASPECTOS ECONÓMICOS

F. Manzano, J. Prieto, J. Cedeño y E. Álvarez

Unidad de Endocrinología pediátrica: Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Introducción. La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica, la más frecuente en la infancia en la que aparecen descompensaciones agudas (hipoglucemias y cetoacidosis), que son motivo de ingreso hospitalario con cierta frecuencia.

Objetivos. Conocer el número de ingresos hospitalarios y gastos producidos a causa de la diabetes (sin tener en cuenta el ingreso por el debut), ocurridos en los niños con la en-

fermedad, y revisados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico de Salamanca.

Pacientes y métodos. Se revisan los ingresos producidos por la diabetes en 73 niños, de los 90 diagnosticados entre los años 1989-2000. Con el fin de hacer comparaciones, dividimos el período total de tiempo en dos subperíodos de 6 años cada uno: período A (pA) (89-94) y período B (pB) (95-2000).

Resultados.

– De los 73 niños evaluados, precisó ingreso hospitalario 44 (60%).

– En el pA, se diagnostican 37 casos, se evalúan 24 e ingresan los 24 niños (100%); en el pB se diagnostican 53 casos, se evalúan 49 e ingresan 20 (40%) ($p = 0,001$).

– El número total de ingresos son 102: 66 en el pA (media niño/2,75 ingresos); 36 en el pB (media niño/1,8 ingresos).

– Los 102 ingresos suponen 362 días: 260 en el pA (260:24 = 10,8 días media/niño); 102 en el pB (102:20 = 5,1 días media/niño) ($p = 0,002$).

– Los gastos de alojamiento, manutención, cuidados y tratamiento, por cada día de ingreso en el medio hospitalario durante el pA, fueron de 33.000 pts. En el pB, los gastos por los mismos conceptos, ascienden a 40.000 pts/día y niño. Por tanto:

260 días \times 33.000 pts = 8.580.000 pts. de gastos en el pA.

102 días \times 40.000 pts = 4.080.000 pts. de gastos en el pB.

4.500.000 pts es el ahorro en el pB respecto del pA.

– Los gastos por cada permanencia media:

10,8 días \times 33.000 pts = 356.400 pts de gastos/permanencia/niño en el pA.

5,1 días \times 40.000 pts = 204.000 pts. de gastos/permanencia/niño en el pB.

152.400 pts es el ahorro del pB respecto del pA por gastos/permanencia/ ingreso/niño.

Conclusiones. Existe un significativo e importante descenso de ingresos en los niños del pB respecto de los del pA (40%-100%), hecho también observado en el número de días medios hospitalarios por niño (5,1 en pB-10,8 en pA).

Todo ello supone un importante ahorro económico lo que atribuimos a una mejor aplicación de los conocimientos médicos, y a una mejor educación diabetológica.

P-5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS DE NIÑOS Y ADOLESCENTES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 AL DEBUT

A. González Vergaz*, B. García Cuartero*, J. Jiménez Jiménez** y C. García Lacalle**

*Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría. **Servicio de Bioquímica. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Introducción. En los últimos años y gracias a los avances en el conocimientos genéticos y clínicos de la diabetes mellitus el espectro diagnóstico de esta enfermedad en la infancia y adolescencia se ha ampliado. Por ello nos hemos planteado en un primer paso analizar la situación de un grupo de pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 con el objeto de seguir de cerca a aquellos cuyo diagnóstico etiológico sea incierto.

Objetivo. Analizar retrospectivamente las características clínicas, bioquímicas e inmunológicas de un grupo de pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1, al debut.

Metodología: Se estudiaron retrospectivamente las historias de 53 pacientes niños y adolescentes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 entre enero del 97 y diciembre del 01 en nuestro hospital, de edades comprendidas entre 9 meses y 14 años. Se valoró los antecedentes familiares, la edad al diagnóstico, el tiempo de sintomatología previa, la clínica, la HbA1C (HPLC), los marcadores de autoinmunidad: Anticuerpos antiislot: ICA, Antiinsulina: IAA, anticuerpos anti descarboxilasas del ácido glutámico (AntiGAD), anticuerpos antiendomisio y anti tiroideos, y la reserva pancreática (test glucagón para péptido C).

Resultados. 1) Presentaron antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 1 en primer grado un 12% y de diabetes tipo 2 un 80%, en el grupo de niños menores de 5 años ninguno presento antecedentes de diabetes tipo 1 y la mitad presentaron antecedentes de diabetes mellitus tipo 2. 2) La duración media de los síntomas previos al diagnóstico fue de 17 días (rango: 0-90 días). Siendo en el grupo de edad < de 5 años de 11 días (rango 3-16 días). 3) La media de la HbA1c al diagnóstico fue de 10,1% (rango: 5,8-15,1%) siendo inferior en el grupo de menor edad (8,6%) 4) La situación clínica al debut fue mayoritariamente como cetosis (58%) en ambos grupos, diagnosticándose de cetoadicidosis (CAD) en el 22% de los pacientes y sólo el 16,6% de los menores de 5 años. 5) Los marcadores inmunológicos fueron positivos: ICA: 26%, IAA: 11%, antiGAD: 6%, ICA + IAA: 7,5%, ICA + AntiGAD: 13%. Ningún paciente fue positivo para IAA + AntiGAD, y ningún paciente presentó los tres marcadores analizados. 6) No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con inmunología positiva y negativa respecto a la reserva pancreática, antecedentes familiares o forma de presentación. 7,5 pacientes (9,4%) presentaron al diagnóstico anticuerpos antiendomisio y de ellos desarrollaron enfermedad celíaca 4. Sólo un paciente presentó anticuerpos anti tiroideos positivos.

Conclusiones. 1) La incidencia de CAD al debut es baja particularmente en el caso de los menores de 5 años. 2) En nuestra serie los marcadores de autoinmunidad son bajos respecto a otras series. 3) No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento entre los grupos con marcadores de diabetes positivos y negativos respecto al resto de parámetros analizados.

P-6 RÉGIMEN TERAPÉUTICO Y CONTROL METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN EL ÁREA III DE LA COMUNIDAD DE MADRID

C. Torrijos Román, P. Sevilla Ramos, J. Ramírez Fernández, P. González Santiago y E. García Frías

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

Introducción. La insulino terapia constituye la base del control metabólico de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1), no obstante son imprescindibles otros aspectos como la dieta, el ejercicio físico y el autocontrol.

Objetivos. Relacionar la pauta de insulino terapia con la calidad del control metabólico en nuestra población pediátrica con DMT1 y compararla con los datos publicados previamente por la SEEP.

Material y métodos. Estudio transversal de los pacientes con DMT1 seguidos en consulta de endocrinología pediátrica de nuestro hospital durante el año 2001. Se incluyen 59 pacientes con más de un año de evolución de la enfermedad y las siguientes variables: edad, edad al diagnóstico, sexo, estadio puberal, tiempo de evolución, dosis diaria de insulina, número de glucemias diarias, media de HbA1C y pautas de insulino terapia resumidas en 8 grupos, basándonos en los descritos previamente por la Comisión de Diabetes Infantil de la SEEP, y reagrupándolos a su vez en 3, en función del número habitual de dosis diarias de insulina: Pauta 1: 2 dosis, pauta 2: 3 dosis y pauta 3: 4 dosis. Se han intentado relacionar fundamentalmente la pauta de insulino terapia y el estadio puberal, agrupado en tres tramos, con las variables anteriores.

Resultados. Edad media de la muestra: $12,71 \pm 3,76$. Tiempo de evolución: $4,63 \pm 3,03$ años. Edad al diagnóstico: $7,76 \pm 3,77$ años. El 62,7% eran varones. El 25,4% presentaban un estadio puberal I de Tanner, el 45,8% se encontraban entre los estadios II a IV, y el 28,8% en el V. La HbA1C fue de $7,51 \pm 1,33$. Se realizaron una media de $4,56 \pm 1,36$ glucemias diarias. Las necesidades medias de insulina fueron $1,02 \pm 0,39$ UI al día. La relación de las variables anteriores con la pauta de insulina se refleja en la tabla a pie de página.

La pauta 1 sólo se utilizó en casos prepuberales, siendo la pauta 2 la más empleada en los tres tramos. Los niveles más bajos de HbA1C los observamos en los casos prepuberales con multidosis. No se evidencian ventajas de la pauta 3 sobre la 2 y se ve un leve empeoramiento relacionado con el estadio puberal y los años de evolución. Aumento de las necesidades de insulina en el grupo puberal con disminución en el postpuberal aunque sin mejoría en el control. No se evidencia relación entre las glucemias/día y el grado de control metabólico.

Conclusiones. 1) La mayoría de los niños y adolescentes (95,5%) reciben insulina en régimen de multidosis. La pauta de dos dosis se utiliza únicamente en los casos prepuberales. 2) No existe relación entre el número de dosis, estadio puberal y años de evolución. 3) Las necesidades de insulina en los 59 pacientes estudiados son de $1,02 \pm 0,39$ UI/Kg/día siendo mayores durante el desarrollo puberal. En el tramo postpuberal bajan las necesidades aunque no mejora el control. 4) Las mejores cifras de HbA1C se observan con las pautas de 3 y 4 dosis en los niños prepuberales en los que se realiza un mayor número de glucemias y se asocia a la vez un menor tiempo de evolución. 5) El porcentaje de pacientes en régimen de multidosis (95,5% vs. 67,8%) y los requerimientos de insulina ($1,01 \pm 0,35$ vs. $0,85 \pm 0,25$) son mayores que en el estudio de la SEEP sin que ello se traduzca en un mejor control metabólico ($7,51 \pm 1,33$ vs. $7,7 \pm 1,5$). 6) En este estudio no se han tenido en cuenta otros muchos factores que, además de la insulino terapia, están implicados directamente en el control metabólico.

	%	edad	HbA1C %	UI/Kg/día	Glucemia/día	Años evolución
Pauta 1	3,4%(n = 3)	$8,33 \pm 3,05$	$8,17 \pm 0,75$	$0,88 \pm 0,63$	$5,3 \pm 0,57$	$3,66 \pm 3,05$
Pauta 2	71,8%(n = 42)	$12,87 \pm 3,91$	$7,47 \pm 1,41$	$0,93 \pm 0,32$	$4,32 \pm 1,30$	$4,3 \pm 3,07$
Pauta 3	23,7%(n = 14)	$13,12 \pm 3,07$	$7,49 \pm 1,20$	$1,25 \pm 0,42$	$5 \pm 1,46$	$5,62 \pm 2,84$

P-7**HIPOGLUCEMIA Y DIABETES TIPO 1**

F. Manzano, J. Prieto, J. Cedeño y E. Álvarez

Unidad de Endocrinología pediátrica: Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

Introducción. La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente en la diabetes del niño. En íntimamente relación al tratamiento con insulina, es un efecto indeseable, que causa preocupaciones importantes tanto en el niño como en los familiares más próximos.

Objetivos. Conocer cómo sienten, cuidan y tratan los niños sus hipoglucemias.

Pacientes. 44: 26 niñas y 18 niños, con edades comprendidas entre 3 y 14 años, y revisados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico de Salamanca.

Métodos. Protocolo de hipoglucemias con 14 ítems contestados por los niños o sus familiares:

1. Síntomas de hipoglucemia
2. Causas de hipoglucemia
3. Confirmación de las hipoglucemias
4. Utilización de azúcares de absorción rápida
5. Otras medidas
6. Hipoglucemia postejercicio
7. Lleva consigo azúcares de absorción rápida
8. Tiene glucagón en su domicilio
9. Ha utilizado glucagón por hipoglucemia
10. Ha acudido a urgencias por hipoglucemia
11. Autocontrol
12. Autoanálisis
13. Alimentación
14. Ejercicio

Resultados. Todos los niños han manifestado síntomas ante la presencia de hipoglucemias; por orden de frecuencia: temblor 86%, sudor 59%, debilidad 59%, cansancio 56%, mareo 50%, cefalea 27%, malhumor 25%, visión borrosa 22%, etc.

- Ejercicio e insulina son las primeras causas.
- Confirman la hipoglucemia el 86% de los niños.
- Utiliza azúcares de absorción rápida el 75% de los niños, y toma otras medidas el 52%.
- El 39% refiere haber padecido hipoglucemia tras un ejercicio intenso.
- El 86% lleva consigo azúcares de absorción rápida.
- El 18% ha presentado hipoglucemia grave, y ha necesitado la administración de glucagón. Y manifiesta tenerlo en su domicilio el 91% de los niños.
- El 25% ha precisado de los servicios sanitarios de urgencia a causa de la hipoglucemia.
- Se considera bien educado en el autocontrol de la enfermedad, el 64% de los niños; el 87% cuida bien la alimentación; el 52% realiza deporte regularmente.
- En relación al autoanálisis: el 13% realiza dos controles; el 20% tres; el 33% cuatro; el 19% cinco; el 15% controla su glucemia seis veces al día.

Conclusiones. Una correcta educación diabetológica permite que los niños y familiares conozcan mejor los distintos aspectos que se plantean ante las hipoglucemias, y sepan qué actitudes tomar ante estas situaciones. También es responsabilidad del equipo especializado conseguir una adecuada educación en el autocontrol.

Del estudio del cuestionario realizado, concluimos que nuestros niños, en su gran mayoría, saben actuar correctamente ante las incidencias que se analizan.

P-8**FASE DE LUNA DE MIEL EN DIABÉTICOS TIPO 1 MENORES DE 14 AÑOS**

E. García García, M.M. Sánchez Gutiérrez y M.R. Jiménez Liria

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

Objetivos. 1) Relacionar la aparición de la fase de luna de miel (FLM) en diabéticos tipo 1 menores de 14 años con variables conocidas en el momento del diagnóstico. 2) Valorar si la existencia de esta fase influye en el requerimiento insulínico y en el control metabólico en los cinco primeros años de evolución de la diabetes.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo de los niños con diabetes tipo 1 con debut antes de los 14 años de edad. Se definió FLM como aquella en la que el requerimiento insulínico era menor de 0,5 U/kg/día. Los resultados se expresan como media (desviación estándar).

Resultados. Se incluyeron en el estudio 109 pacientes (62 varones) de edades comprendidas entre 1,0 y 13,4 años en el momento del diagnóstico. 72 pacientes (66,0%) presentaron FLM. La distribución de los pacientes por sexos, estación de nacimiento y de diagnóstico, estadio puberal y segmentos de edad en los grupos de niños con y sin FLM no fueron significativamente diferentes. Las otras variables al debut fueron:

VARIABLES al debut	Grupo con FLM	Grupo sin FLM	Significac
Cetosis	26/72	14/37	No
Cetoacidosis	22/72	14/37	No
Bicarbonato mEq/l	16,5 (6,5)	15,9 (6,8)	No
Glucemia mg/dl	375 (146)	502 (204)	p < 0,01
Semanas hiperglucemia	3,3 (3,9)	2,7 (3,8)	No
Insulina al alta (U/kg/d)	0,52 (0,19)	0,80 (0,18)	p < 0,001

La duración de la FLM fue de 10,6 (7,2) meses, rango 1-30 meses. El requerimiento insulínico y los valores de hemoglobina glicosilada media solo fueron significativamente menores en el grupo con FLM en el primer año de evolución.

Conclusiones. 1) Los diabéticos tipo 1 menores de 14 años que presentan FLM muestran glucemias más bajas y menor requerimiento insulínico en el momento del diagnóstico. 2) No existen diferencias en el requerimiento insulínico ni en el control metabólico entre los dos y cinco años de diabetes entre los que presentaron FLM y los que no.

P-9**TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA (TCA) EN ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)**

N. García, S. Gussinyé, M. Gussinyé, D. Yeste, E. Vicens-Calvet, M. Albisu, M. Bargadà, A. Bielsa, J. Tomas y A. Carrascosa

Servicios de Endocrinología y Psiquiatría. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. El ciclo de pérdida de peso en el debut y el subsecuente aumento cuando se inicia el tratamiento insulí-

nico, el control dietético para el mantenimiento de la DMI y la habilidad deliberada de disminuir u omitir dosis de insulina como método de control de peso, son aspectos de la DMI como factores de riesgo a padecer un TCA.

Objetivo. Determinar la prevalencia de riesgo de trastornos de la conducta alimentaria en un grupo de pacientes adolescentes afectados de diabetes mellitus tipo 1.

Sujetos y métodos. Estudio transversal, descriptivo en primera fase, de una población de 139 adolescentes (78 chicos y 61 chicas) de 12 a 19 años de edad afectados de DMI a los que se aplicaron los instrumentos autoadministrados de "Eating Attitudes Test" (EAT-40), con dos preguntas añadidas en el mismo formato, sobre la manipulación de insulina con el objetivo de perder peso y la encuesta socioeconómica de Graffar.

	Chico		Chica	
	Media	DE	Media	DE
Peso del paciente (kg)	55,65	13,02	53,64	9,04
Talla del paciente (m)	1,63	0,12	1,60	0,08
IMC (Peso en kg/talla en m ²)	20,76	2,82	21,05	2,91
HbA1c % (N 4,5-6,6)	9,2	1,6	9,5	1,2
Tiempo evolución DMI (años)	6,42	3,49	7,36	4,45
Puntuación de Graffar (grados)	3,6	0,7	3,5	0,7

Resultados. La población riesgo a padecer un TCA fue de un 10,3% para los chicos y un 16,4% para las chicas. Se observó que un 1,2% de los chicos y un 9,8% de las chicas omitían/reducían dosis de insulina con el fin de perder peso, así como un 7,2% de los chicos y el 5,5 de las chicas aumentaban dosis de insulina con el mismo objetivo. El nivel socioeconómico de las familias resultó homogéneo (media de 3,55 familia de grado medio). Hemos encontrado una correlación entre el IMC y la subescala de Control Oral ($r = -.30$, $p < 0,01$) en los chicos. Y en las chicas una correlación entre el IMC y las subescalas de Dieta ($p < 0,01$, $r = .35$) y de Bulimia ($p < 0,05$, $r = .30$).

Conclusiones. La prevalencia de riesgo a padecer un TCA en chicas es similar a los resultados encontrados en otros estudios de la población normal, en cambio con respecto a los chicos, la población riesgo es mayor a la reportada en la bibliografía. De acuerdo a las subescalas del EAT-40 se observó que en los chicos hay más tendencia hacia conductas anoréxicas y en las chicas a conductas bulímicas. Existe una falta de información entre los adolescentes de nuestro estudio

P-10 GRADO DE SATISFACCIÓN CORPORAL EN ADOLESCENTES AFECTOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

S. Gussinyé, N. García M. Gussinyé, D. Yeste, E. Vicens-Calvet, M. Albisu, M. Bargadà, A. Bielsa, J. Tomas y A. Carrascosa
Servicios de Endocrinología y Paidopsiquiatría. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. La imagen corporal es un concepto que se refiere a la manera en que uno percibe, imagina, siente y actúa con respecto a su propio cuerpo. Es un concepto subjetivo que incluye una valoración de su realidad. Los factores de personalidad tanto como los emocionales, influyen en el

propio concepto de la imagen corporal.

Objetivo. Determinar el grado de satisfacción corporal y zonas de lipodistrofia en un grupo de adolescentes de ambos sexos de 12 a 19 años de edad afectados de diabetes mellitus tipo 1 (DMI).

Sujetos y métodos. Estudio transversal, descriptivo, de una población de 139 adolescentes (78 chicos y 61 chicas) con una media de edad $14,9 \pm 2,08$ años, con un IMC de $20,9 \pm 2,8$, con un tiempo de evolución de la enfermedad de $6,9 \pm 3,9$ años y sin otra enfermedad diferente a la DMI; se aplicó un instrumento autoadministrado para la medición del Índice de Satisfacción Corporal y se observó la presencia de zonas de lipodistrofia.

Resultados. En la tabla se resumen los resultados encontrados en cuanto al grado de satisfacción corporal y la diferencia entre ambos sexos.

Calificación en...	Sexo del paciente		Sig.
	Chico (n = 78)	Chica (n = 61)	
	Media	Media	
Cutis	6,5	6,7	NS
Nariz	6,8	6,6	NS
Brazos	7,4	6,5	$p < 0,05$
Abdomen	6,8	5,2	$p < 0,001$
Cintura	6,8	5,8	$p < 0,01$
Nalgas	7,0	5,4	$p < 0,001$
Caderas	6,8	5,2	$p < 0,001$
Piernas	7,0	5,1	$p < 0,001$
Promedio final	7,1	6,5	$p < 0,05$
En general, aspecto físico	7,4	6,7	$p < 0,05$

Presentaron zonas de lipodistrofia el 46,2% de las chicas y el 49% de los chicos. En la población femenina, encontramos una correlación entre el IMC y la nota general con la que valoraban su aspecto físico ($r = -.33$, $P < 0,05$), es decir, a mayor IMC, menor índice de satisfacción corporal presentaban.

Conclusiones. Se observa un mayor grado de insatisfacción corporal en las chicas que en los chicos. Las partes que más preocuparon a los chicos coinciden con los estudios publicados de la población no diabética. Los sujetos que tenían lipodistrofia no se calificaron con una nota menor en dichas zonas, que los sujetos que no presentaban, aunque en las chicas la lipodistrofia en el abdomen les resultaba un problema esa parte del cuerpo.

P-11 EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA EN ADOLESCENTES DIABÉTICAS TIPO 1

S. Sadino, M. Albisu, N. Potau, M. Gussinye, D. Yeste, E. Vicens, E. Carreras y A. Carrascosa
S. Endocrinología Pediátrica Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron Barcelona.

Introducción. Se conoce que existe una alta prevalencia de desordenes hiperandrogénicos (SOPQ) en mujeres adultas diabéticas tipo 2. Recientemente se ha observado también una mayor frecuencia de estos desordenes en mujeres diabéticas tipo 1.

Objetivo. Estudiar una población de adolescentes diabéticas tipo 1 evaluando parámetros clínicos y de laboratorio para

determinar posible patología ovárica hiperandrogénica.

Pacientes: Se han estudiado 29 pacientes diabéticas tipo 1 (edad $17,9 \pm 3,7$ años, IMC $22,3 \pm 3,2$) con un tiempo de evolución de la enfermedad de $10,5 \pm 5$ años y $4,7 \pm 3,4$ años de tiempo postmenarquia. Han estado recibiendo una dosis de insulina promedio de $1,04 \pm 0,2$ U/kg/día en el último año.

Metodología. Se realizó anamnesis y exploración detallada de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia) y de los ciclos menstruales en el último año. Para valoración del hirsutismo se utilizó la puntuación de Ferriman Gallwey. Se realizó una exploración analítica de los siguientes parámetros: LH, FSH, Testosterona, 17OH progesterona, androstenediona, DHEAS y SHBG basales y 24 hs tras la administración de un análogo de GnRH (Procrin) al inicio del período folicular.

La ecografía ovárica está en proceso de realización en todas las pacientes.

Resultados. Se ha encontrado un total de 11 pacientes (37,9%) con trastornos menstruales severos (6 con oligomenorrea, 3 con amenorrea y 2 con ciclos irregulares)

El puntuación de Ferriman Gallwey fue patológico (> de 8) solo en 3 pacientes (10%) 2 de las cuales tenían trastornos menstruales asociados.

Los niveles de Testosterona total han sido patológicos (> de 40 ng/dl) en 13 pacientes (44%) en 7 de las cuales (24%) se asocia a trastornos menstruales.

La relación SHBG/testosterona se encontró disminuida en 5 pacientes (23,8%)

La relación LH/FSH se ha encontrado elevada en 10 pacientes (37%)

La 17OH progesterona 24 hs post-procrin se halló elevada (> de 160 ng/dl) en 2 pacientes (8%)

Los valores de Androstenediona basales se hallaron elevados en 17 pacientes (68%) sin modificaciones con el estímulo a las 24 h.

Conclusiones. Observamos que en las adolescentes diabéticas tipo 1 existe un aumento en la frecuencia de hiperandrogenismo de origen ovárico con respecto a la población normal de adolescentes. Creemos que en este grupo de pacientes debe ser estudiada sistemáticamente la función ovárica para la detección precoz de desordenes hiperandrogénicos que tengan implicaciones futuras.

P-12 HEMORRAGIA VAGINAL SIN SIGNOS DE MADUREZ PUBERAL

G. Nóvoa Gómez y F. Martín Sánchez

Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense.

Introducción y justificación. La hemorragia genital en la niña sin signos de desarrollo puberal, es motivo de alarma y consulta pediátrica, que plantea un dilema diagnóstico, dada la diversidad etiológica. Una casuística amplia, que incluye seis observaciones de menarquia prematura, nos permitirá valorar la frecuencia e importancia de esta entidad, así como evaluar los procedimientos diagnósticos a realizar ante un grado vaginal prepuberal.

Material y métodos. Se revisan 112 observaciones de hemorragia vaginal en niñas sin otros signos de desarrollo sexual, de las cuales seis presentaron menarquia prematura y hemorragia vaginal recidivante, sin ningún hallazgo patológico

responsable. En todos los casos se realizó una minuciosa anamnesis, inspección, examen físico, que incluyó la exploración ginecológica infantil y vaginoscopia, evaluación auxológica, clasificación de la madurez puberal y ósea, frotis bacteriológico y citológico, toma de secreciones y ecografía abdominopelvíana. En ausencia de etiología independiente de alteraciones hormonales, se determinaron hormonas tiroideas, esteroides sexuales femeninos, SHBG, IGF-I, IGFBP-3, prolactina, el test de LH-RH, secreción nocturna de gonadotropinas, examen radiológico de serie ósea y RMN del área hipotálamo-hipofisaria.

Resultados. Entre las 112 pacientes estudiadas se alcanzaron los siguientes diagnósticos: 65 (58%) alteraciones inflamatorias de vulva y vagina -siendo los gérmenes más frecuentes los de la flora intestinal-; 11 (9,8%) lesiones traumáticas, tres de las cuales correspondían a abusos sexuales; 6 (5,3%) cuerpos extraños vaginales; 5 (4,4%) administración exógena de estrógenos -3 por anticonceptivos y 2 por cremas-; 2 (1,8) condilomas acuminados, un rhabdomyosarcoma, un liquen escleroatrófico y un síndrome de McCune Albright. Fueron causa de consulta por aparente hemorragia vaginal 5 (6,2%) hemorragias extragenitales -tres fisuras rectales, un pólipo uretral y un hemangioma anal-. En 9 (8%) con hemorragia vaginal única, no se identificó ninguna causa. Seis niñas presentaron menarquias precoces seguidas de hemorragias vaginales recurrentes, cuya duración osciló entre tres meses y cuatro años. En las seis pacientes la secreción nocturna de FSH y LH mostró un patrón puberal con baja amplitud y el test de LHRH evidenció respuesta prepuberal con pico de FSH más elevado. En dos de estas niñas, los niveles de estrógenos se elevaron transitoriamente. Cuatro niñas desarrollaron pubertad normal, a la edad adecuada.

Conclusiones. La hemorragia vaginal en niñas sin signos de madurez tiene una diversidad etiológica, cuya causa más frecuente son las infecciones vulvovaginales, seguidas, en un número más limitado de traumatismos, cuerpos extraños y otros desordenes. La menarquia precoz, seguida de hemorragia vaginal recurrente es un proceso autolimitado posiblemente ocasionado por una activación transitoria e incompleta del eje hipotálamo-hipofisario.

P-13 PSEUDOTUMOR INFLAMATORIO Y DIABETES MELLITUS

S. Garcimartín Arévalo, I. González Casado, G. López Valero,

L. Espinoza Colindres, J. Tovar y R. Gracia Bouthelie

Servicio de Endocrinología Pediátrica y Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción. El Pseudotumor Inflamatorio es un tumor pulmonar poco frecuente de etiología desconocida, que usualmente se presenta como un hallazgo radiológico asintomático.

Caso clínico. Niño de 7 años y 7 meses interconsultado por el Servicio de Cirugía Pediátrica de nuestro hospital. A.P: diagnosticado de D.Mellitus (DM) en su hospital de origen 2 meses antes (7 años y 5 meses) por clínica de hiperglucemia sin cetoacidosis con HbA1C 10,4% en tratamiento con insulina s.c.(desde el inicio con NPH 1 U mañana y 1 U noche) y dieta de raciones de hidratos de carbono; durante el debut se detecta masa mediastínica de forma casual. Aporta de su hos-

pital de origen: Mantoux y serología de quiste hidatídico negativo, Inmunoglobulinas normales, Rx. Tórax: masa en mediastino medio; TAC helicoidal: masa paratraqueal dcha de 4 cm de diámetro hasta la bifurcación del bronquio principal dcho que comprime cava y bronquio del LSD, presenta áreas hipodensas en su interior.

Exploración física: peso 33 kg (P97), talla 133 cm (P90), resto de exploración normal.

Exploraciones Complementarias: hemograma y bioquímica normal. H. Tiroideas, FSH, LH, PRL, ACTH, cortisol y GH normales; calcitonina normal; insulina basal 9 uU/ml; péptido C 1,8 mg/ml. Ac. Antigliadina y Ac. Anticélulas beta negativos; Ac. Antiinsulina 652 un/ml (N < 50) con insulina exógena. HLA pendiente. F.O. normal. Ecografía torácica: masa con calcificación en hemitórax dcho. Ecocardio y eco abdominal normales. Marcadores tumorales: BHCG, CA 15,3; alfa fetoproteína, CEA, enolasa neuroespecífica normales. CA 125: 127,12 U/ml (N < 35) Aspirado (citología) bronquial: no cél. malignas. Biopsia masa intrabronquial: tejido inflamatorio sin mucosa bronquial, no cél. tumorales.

Evolución: Se continúa tto con dieta de raciones de hidratos de carbono con insulina s.c. a bajas dosis (0,06 U/kg/d) Tras el resultado de la biopsia se inicia corticoterapia oral a 2 mg/kg/d con lo que aumentan las necesidades de insulina hasta 0,58 U/kg/d. Al mes se realiza neumonectomía derecha observándose pseudotumor inflamatorio de 4 cm de diámetro que infiltra pleura y bronquio lobar (LSD) sin afectación de ganglios ni paratiroides. Tras cirugía y suspensión de corticoides disminuyen las necesidades de insulina hasta su retirada al 9º día postoperatorio. Al mes de la intervención sigue asintomático, con buen control glucémico sin insulina, HbA1c 5,5% y CEA 125 normal. A los 8 meses postcirugía presenta glucemia basal elevada y aumento de HbA1c a 7,5% sin incremento del CEA 125. A los 11 meses postcirugía presenta pérdida de peso con glucosuria sin otra sintomatología, HbA1c 9% por lo que se reinicia insulino terapia. Rx. tórax normal. Pendiente TAC toracoabdominal.

Conclusiones. El Pseudotumor inflamatorio es un tumor heterogéneo formado por cel. plasmáticas, linfocitos y miofibroblastos. Su localización más frecuente es pulmonar aunque se ha descrito en otras localizaciones. Su etiología es desconocida y el hallazgo suele ser casual. Cuando son sintomáticos se presenta como efecto masa. A pesar de su histología benigna pueden tener comportamiento agresivo con infiltración de órganos adyacentes por lo que el tto de elección es la resección quirúrgica total. Presenta alto grado de recurrencia. No está descrita en la literatura la asociación con DM, de ahí la importancia de la asociación de éste con DM

pendiente de filiar.

P-14

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO DEL GEN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (ECA) EN LA PREVALENCIA DE NEFROPATÍA DIABÉTICA EN UNA POBLACIÓN DE DIABÉTICOS TIPO I

A. Rodríguez*, B. Orive**, M.A. Antón, G. Maldonado y M.J. Chinchetru

*Endocrinología Pediátrica, **Nefrología Pediátrica y Endocrinología. Hospital de Txagorritxu. Vitoria.

Introducción. La nefropatía diabética en fase terminal es la causa más frecuente de muerte en pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo I. El pico de incidencia aparece en la segunda década de evolución de la DM, siendo excepcional su presentación en niños y adolescentes. El adecuado control metabólico desde el inicio de este proceso ha permitido que su prevalencia haya disminuido significativamente en la última década. Su patogénesis es multifactorial interviniendo también factores genéticos, hemodinámicos y otros. Se ha descrito la asociación entre el polimorfismo inserción/delección (I/D) del gen de la ECA, en concreto del genotipo DD con la nefropatía diabética; así como la relación entre genotipo I/D y los niveles plasmáticos de ECA.

Objetivos. Investigar la relación del polimorfismo del gen de la ECA en la prevalencia de nefropatía diabética en una población de DM tipo I, relacionándolo con otros factores de riesgo conocidos como control metabólico y tiempo de evolución de la DM.

Pacientes y métodos. Hemos reunido 75 pacientes (42M,33V) de edad inferior a 40 años, no hipertensos, con duración de la enfermedad superior a 5 años, controlados en la consulta de Endocrinología Pediátrica hasta los 20 años y posteriormente en consulta de Endocrinología. El objetivo: tener un tiempo de evolución suficiente para la aparición de nefropatía diabética.

Valoramos:

– Genotipo de ECA diferenciando 3 grupos en función del polimorfismo inserción/delección: Genotipo II, Genotipo DD, Genotipo ID

– Determinación de actividad de ECA, media de la HbA1c en los últimos 5 años y duración de la DM tipo I

– Se definió la variable Nefropatía como la existencia de microalbuminuria persistente, macroalbuminuria o IRC

Los resultados se expresaron como media \pm DS en el caso de variables cuantitativas o como frecuencias de variables cualitativas. Para el contraste de hipótesis se utilizó el test de

Grupo	N	Edad años	T evol años	HbA1c %	ECA act (U/I)*	Nefropatía Si/No
II	n = 14 (9M,5V)	24,4 \pm 6,9	14,8 \pm 7,5	7,5 \pm 1	44,1 \pm 16,3	4/14
DD	n = 26 (15M,11V)	22,1 \pm 8,1	12 \pm 6,7	7,6 \pm 1	69,7 \pm 22,2	5/26
ID	n = 35 (18M,17V)	27,6 \pm 10,1	12,8 \pm 4,9	7,6 \pm 1,1	58,1 \pm 16,8	3/35

*p < 0,004

Nefropatía	N	Edad años	T evol años	HbA1c %	ECA act (U/I)*
Si	12	27,6 \pm 8,6	17,8 \pm 7,3	8,3 \pm 1,2	59,2 \pm 27,1
No	63	24,6 \pm 9,4	12 \pm 5,4*	7,4 \pm 1**	59,4 \pm 19,5

*p < 0,007 **p < 0,05

Kruskall-Wallis. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados. Se presentan en las dos siguientes tablas:

Conclusiones. 1) Prevalencia de nefropatía del 15,8% en nuestra población de DM tipo I. 2) No se aprecia diferencia en la prevalencia de nefropatía en relación con el genotipo de la ECA. 3) En el grupo de pacientes con nefropatía el tiempo de evolución es más largo y su HbA1c más elevada. 4) Se encuentran diferencias significativas de actividad ECA en los distintos genotipos, correlacionándose positivamente con el número de alelos D.

P-15 EXPERIENCIA EN UN CAMPAMENTO DE VERANO PARA NIÑOS Y JÓVENES DIABÉTICOS

R. López Almaraz*, P. Estévez**, C. García**, A.A. Gutiérrez**, M. Lima**, C. López** y J.P. González Díaz*

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Canarias, **Centro de Salud de Icod de los Vinos. Tenerife.

Los campamentos para diabéticos son un inestimable instrumento para adquirir y ganar destrezas en el manejo de la enfermedad.

Objetivos. Analizar y evaluar los datos de una colonia de verano para niños y jóvenes diabéticos organizada en septiembre del 2001 por la Asociación de Diabéticos de Santa Cruz de Tenerife.

Pacientes y métodos. La duración fue de siete días. El personal médico estaba formado por un endocrinólogo pediatra, dos médicos de familia y tres enfermeras. Los datos recogidos de los asistentes fueron: edad cronológica, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, pautas de insulina, dosis al inicio y final de la colonia, número de hipoglucemias y grado de control metabólico medido con hemoglobina glicosilada (HbA1c) antes de la colonia y a los 3-4 meses de finalizar. Se pasó al principio un cuestionario general de conocimientos sobre la enfermedad consistente en sesenta preguntas obtenidas del test Steno y de Ames modificado, que se repitió sin previo aviso, al final de la estancia. En los análisis de significación estadística se empleó la "t de Student".

Resultados. Asistieron 35 diabéticos tipo 1 (42,8% F y 57,2% V), cuya edad media era $13,52 \pm 2,85$ años (rango 8-19) con un tiempo de evolución de la enfermedad de $5,33 \pm 3,44$ años. El 28,5% se inyectaba 2 dosis de insulina al día, 3 dosis un 45,7% y cuatro o más un 25,7%; del total el 34,2% utilizaban análogos de insulina. Las necesidades medias de insulina al inicio de la colonia fué de $0,89 \pm 0,24$ U/kg/día y al final la dosis disminuyó hasta un 12,3% ($0,78 \pm 0,24$ U/kg/día). El número de hipoglucemias fue de 3,7 episodios por sujeto y semana, de las cuales 0,91 fueron nocturnas. Se observó una mejoría no significativa entre el nivel de HbA1c precolonia ($9 \pm 2,17\%$) y tras 3-4 meses después de la misma ($8,5 \pm 1,76\%$). Se evidenció una mejoría significativa ($p < 0,01$) entre los resultados del test de conocimientos teóricos

al inicio ($38,62 \pm 11$) y al final del campamento ($50,74 \pm 9,87$).

Conclusiones. 1) Las necesidades de insulina durante la colonia disminuyeron en general por la mayor actividad física. 2) La prevalencia de hipoglucemias durante el día fue alta, aunque no así las nocturnas (0,13 episodios por paciente y noche). 3) La HbA1c de los pacientes a los cuatro meses de finalizar el campamento disminuyó aunque no de forma significativa. 4) En la colonia se obtuvo una mejoría tanto teórica como práctica de los conocimientos y manejo de la diabetes.

P-16 ¿QUÉ OPINAN LOS ADOLESCENTES DIABÉTICOS DE SU "CAMBIO" AL ENDOCRINÓLOGO DE ADULTOS? ¿EXISTE UNA EDAD MÁS ADECUADA?

M.J. López*, M. Oyarzabal** y G. Echarte**

*Universidad de Valencia, Hospital Clínico. Unidad de Endocrinología. Hospital Virgen del Camino Unidad de Endocrinología.

La medicina de adultos puede ser menos comprensiva en los comportamientos y esfuerzos desarrollados por el paciente y esto resultar inquietante. Los jóvenes que se pierden en su seguimiento diabético van a tener un alto riesgo de complicaciones vasculares. El objetivo de este estudio sería conocer cuales serían las opiniones de estos adolescente ante el cambio

Se realiza encuesta directa al azar entre los adolescentes diabéticos que asisten habitualmente a control en dos Unidades Pediátricas. Se recogen un total de 48 adolescentes (M/21, F/27), (edad 13-18 años; Tiempo de evolución 1,5-16 a). La edad elegida por estos adolescentes para el cambio es de $18,97 \pm 1,74$ años. Los argumentos esgrimidos para la elección de esa edad son: "se es mas consciente y responsable" (30%) "ya se es mayor" (35%). Según que esta edad sea ≤ 18 a o > 18 se dividen en 2 grupos cuyas características figuran en la tabla a pie de página.

El G2 son de mayor edad actual, tienen mas tiempo de evolución diabética ($p < 0,02$), hay un cierto predominio femenino y la HbA1c es peor ($p < 0,02$); así mismo hay menos concordancia entre su HbA1c del momento y como autodefinen el control de su diabetes. La mayoría prefieren quedarse en Pediatría (87%) "mas protegido y cuidado" y 23/48 creen que tendrán problemas con el cambio. De éstos, 15 son del G2 y el 46% tiene una HbA1c $> 8,5\%$. Alrededor de un 25% piensa en la existencia de dificultades de adaptación por menos ayuda y/o controles. La razón esgrimida en 20/48 niños que no ven problemas al cambio es "porque si estas bien controlado" "si lo llevas bien"... Todos desearían que los siguiera siempre el mismo médico. Otros comentarios recogidos en este sentido han sido la petición de mantener una educadora, la existencia de visitas relajadas y sin prisas para "poder hablar tranquilamente y con confianza".

Conclusiones. 1) La edad general de elección del "paso a

Grupo	Nº	Edad cambio	E actual	Años evolución	Sexo	HbA1c
G1	25	$17,9 \pm 0,2$	$15,5 \pm 1,6$	$4,7 \pm 3,4$	12M/13F	$6,9 \pm 0,7$
G2	23	$20,41 \pm 1,9$	$16,6 \pm 1,2$	$8,6 \pm 4,6$	9M/14F	$8,13 \pm 2$
Total	48	$18,97 \pm 1,74$	$16,01 \pm 1,5$	$5,9 \pm 4,2$	21M/27F	$7,4 \pm 1,6$

adultos" coincide con la mayoría de edad. 2) Los adolescentes que preferirían retrasar el cambio suelen estar peor controlados y tener un tiempo de evolución más largo. 3) Es importante tener en cuenta estos datos para asegurar que no habrá un hiatus en la atención en el momento del cambio.

P-17

ANÁLISIS DEL GEN DE LA GLUCOKINASA EN DIABETES TIPO MODY

I. Estalella, L. Castaño, P. Martul, J.A. Vázquez y Grupo Diabetes MODY

Unidad de Investigación en Endocrinología y Diabetes, Hospital de Cruces.

Introducción. La diabetes tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) representa hasta el 5% de las diabetes tipo II y se caracteriza por la aparición de síntomas a edad temprana y por un patrón de herencia autosómico dominante. Hasta la fecha se han identificado alteraciones en 6 genes asociadas con las distintas variantes de MODY (MODY1-MODY6) descritas. De ellas, la forma MODY2, que cursa con hiperglucemia leve y sin posteriores complicaciones clínicas, se ha visto ligada al gen de la glucocinasa (GCK) y representa entre el 30-40% de los casos de diabetes tipo MODY.

Objetivo. Detección de mutaciones del gen de la glucocinasa en familias con sospecha de MODY. Puesta a punto de la técnica de SSCP y validación como técnica de cribado genético para el gen GCK.

Material y métodos. Se estudiaron los casos índices de 27 familias que cumplían criterios de diabetes tipo MODY. Se amplificaron los 10 exones codificantes de GCK a partir de ADN extraído de sangre periférica, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores específicos para posteriormente analizarlos por Análisis de Conformación de Cadenas Sencillas (SSCP) y por secuenciación automática directa.

Resultados. Se ha encontrado mutación en la glucocinasa en 14 de las 27 familias estudiadas, observándose concordancia absoluta entre los resultados de la secuenciación directa y el SSCP. La caracterización de los cambios en la secuencia de GCK nos permitió identificar cuatro nuevas mutaciones (Tyr61Ser, Val182Leu, Thr255Ala, y IVS6+5G→A) y siete previamente descritas (Trp36Arg, Glu70Lys, Gly72Arg, Arg186Stop, Gly223Ser, Glu265Lys y Ser441Trp).

Conclusiones. 1) El 52% de las diabetes tipo MODY estudiadas se deben a mutaciones en la glucocinasa. 2) Se han identificado cuatro nuevas mutaciones en el gen de la glucocinasa causantes de la diabetes tipo MODY2. 3) La técnica de SSCP es válida como técnica de despistaje genético para el gen de la glucocinasa, ya que no dio lugar a falsos positivos ni negativos.

P-18

ADENOMA SUPRARRENAL EN NIÑA DE TRES AÑOS

D. González Lestón, J.L. Chamorro Martín, C. Molins Suárez, M. García García, C. Mosquera Pérez y J. Antelo Cortizas
H. Xeral-Cies. Dpto. de Pediatría. Vigo.

Introducción. Las neoplasias primarias de la corteza supra-

renal son muy raras en la infancia (0,3% de los tumores sólidos): Pueden verse asociados a síndromes polimalformativos o a otros tumores. Son aproximadamente cuatro veces más frecuentes en el sexo femenino y en menores de 5 años. La sintomatología es variable según la secreción hormonal que produzcan: 2/3 de los casos tienen clínica de hiperandrogenismo, lo más frecuente es el aspecto cushinoide junto con la virilización en las niñas, seguido de obesidad e HTA, y en un 10%, la aparición de una masa abdominal. El diagnóstico se realiza mediante estudio hormonal y técnicas de imagen (TC o RM) y la exéresis quirúrgica es el tratamiento de elección.

Caso clínico: Presentamos el caso de una niña de tres años que acude a consulta por aparición de vello en la espalda, brazos y extremidades inferiores de tres meses de evolución. Presenta puberquia, sudoración y fuerte olor corporal en el último mes, así como aumento de la velocidad de crecimiento. En la exploración física al ingreso destaca: peso y talla > p90, TA 109-200, aspecto cushinoide, acné, hipertrofia de clítoris, sin desarrollo mamario y abdomen globuloso sin masas. Resto de la exploración física dentro de la normalidad. En el estudio hormonal destaca un aumento importante de testosterona libre, índice androgénico, 17-OH progesterona DHEA-S, 11-desoxicortisol, androstendiona y cortisol, y un descenso de la ACTH. Se realizó una ecografía abdominal donde se aprecia una imagen anecoica en glándula suprarrenal izquierda que se confirma mediante TC y RM. Tras corrección de la HTA se realiza exéresis del tumor y tratamiento sustitutivo con Hidrocortisona. El estudio anatomopatológico confirma el diagnóstico de adenoma cortical suprarrenal. La evolución posterior fue satisfactoria, con disminución progresiva de la sintomatología y normalización de los niveles hormonales.

P-19

HORMONAS TIROIDEAS EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINOS: ESTANDARIZACIÓN DE NIVELES NORMALES

I. Rica, A. Vela, L. Román*, J. López de Heredia*, A. Aniel-Quiroga** y P. Martul

Endocrinología Pediátrica y Neonatología*. Laboratorio de Hormonas**. Hospital de Cruces. Bizkaia.

Los recién nacidos pretérminos (r.n.p) tienen una inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. Existe una proporción importante de hipotiroxinemias connatales que se prolongan durante un tiempo variable suscitando dudas respecto a la necesidad de iniciar una terapia sustitutiva. Esto ocasiona que estos niños puedan ser sometidos a frecuentes extracciones sanguíneas para evaluar su función tiroidea.

Objetivos. Conocer los niveles de T4T y TSH en el 3^{er} y 15^o día de vida en r.n.p de edad gestacional (e.g) ≤ a 33 semanas, según la técnica utilizada en el plan de detección precoz del hipotiroidismo. Estandarizar los valores de T4L y TSH el 15^o día de vida en sangre venosa. Estratificar los resultados en 3 subgrupos en función del grado de prematuridad.

Pacientes y metodología. Hemos estudiado 88 r.n.p de e.g ≤ 33 semanas ingresados en la unidad neonatal, divididos en 3 subgrupos según su e.g.: A (n = 21): 24-28 semanas de

gestación (s.g); B (n = 32): 29-30 s.g; C (n = 35): 31-33 s.g. Todo el grupo ha mostrado tener una función tiroidea normal a los 15 o 21 días de vida: TSH y T4L venosas adecuadas para su e.g. Las técnicas utilizadas han sido: inmunofluorescencia para determinación en papel de filtro (DELP-HIA) y quimioluminiscencia (IMMULITE 2000) para sangre venosa.

Resultados.

	A (24-28 s.g)	B (29-30 s.g)	C (31-33 s.g)
T4T mcg/dl ^(c-3)	3,7 ± 0,4	5,5 ± 0,4	7,7 ± 0,5
TSH mcU/ml ^(c-3)	2,8 ± 0,3	2,9 ± 0,2	3,5 ± 0,5
T4T mcg/dl ^(c-15)	5,5 ± 0,5	6,8 ± 0,4	6,9 ± 0,3
TSH mcU/ml ^(c-15)	3,9 ± 0,3	3,5 ± 0,2	3,0 ± 0,2
T4L ng/dl ^(v-15)	1,0 ± 0,06	1,25 ± 0,05	1,33 ± 0,05
TSH mcU/ml ^(v-15)	6,7 ± 0,5	6 ± 0,4	4,8 ± 0,5

- Datos expresados: media ± EE; Superíndices: C-3 sangre capilar en papel de filtro el 3er día; C-15: sangre capilar en papel de filtro del 15º día; V-15: sangre venosa el 15º día.
 - Diagnóstico de hipoT. a los 15-21 días según datos publicados Ares y col, 1997.

Existen correlación entre las s.g y los niveles de T4T^(c-3) (r = 0,6), T4T^(c-15) (r = 0,5) y T4L^(v-15) (r = 0,5) (r de Pearson; p = 0,001). La media de T4T a los 15 días de vida es superior a la del 3er día (I. C. del 95% de la diferencia de medias: 0,18 -1,22; t- Student).

Conclusiones. Los niveles de T4T y T4L aumentan de forma directamente proporcional con la edad gestacional. La T4T de eleva de forma fisiológica durante las 2 primeras semanas de vida en r.n.p. de e.g ≤ 33 semanas.

P-20
VALORES DE REFERENCIA DE TSH, FT3, FT4 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN LA CAM MEDIANTE QUIMIOLUMINISCENCIA

G. Cuartero*, G. Lacalle**, C. Jiménez**, V. Nebreda*, C. Calvo*, G. Vergaz*, M.J. Alcazar* y M. de la Torre*

*Servicio de Pediatría. **Laboratorio Bioquímica. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

Introducción. La estandarización de los valores normales de las hormonas tiroideas es imprescindible para determinar la existencia de enfermedad tiroidea, y si ésta ya existe, ajustar el tratamiento sustitutivo. La quimioluminiscencia es una técnica que presenta ventajas sobre otros métodos como: no emplea residuos radioactivos, rápidos resultados can alta sensibilidad, productos con caducidad larga entre otros... Por ello el objetivo del presente trabajo ha sido la estandarización de los valores de estas hormonas en nuestra población, sita en el área sur de la CAM.

Metodología. 371 niños y adolescentes de ambos sexos, diferentes edades y estadio puberal sanos del área sur de la CAM participaron en el estudio tras consentimiento informado de los padres y comité ético. Se determinaron los valores de TSH, FT3 y FT4 mediante quimioluminiscencia (ADVIA Centaur, Bayer). Análisis estadístico: Se utilizó SPSS ver 8.0. Las variables se expresaron como media + DS. El análisis de la varianza mediante Kolmogorov, Shapiro-Wilk, t-Student, U

de Mann-Whitney, Bonferroni, Kruskal-Wallis, y test de Leve-

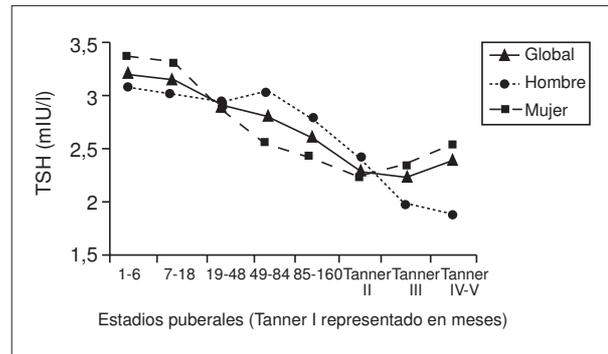


Figura 1. Valores de referencia de TSH en niños y adolescentes en suero.

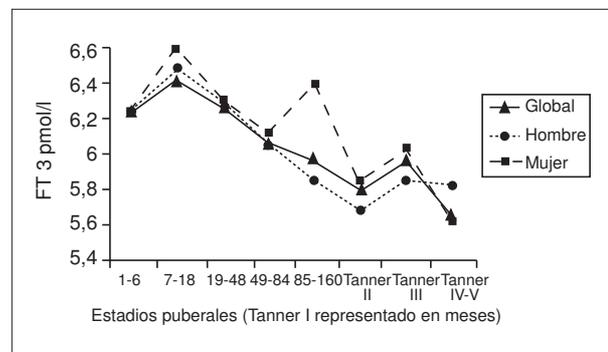


Figura 2. Valores de referencia de FT 3 en niños y adolescentes en suero.

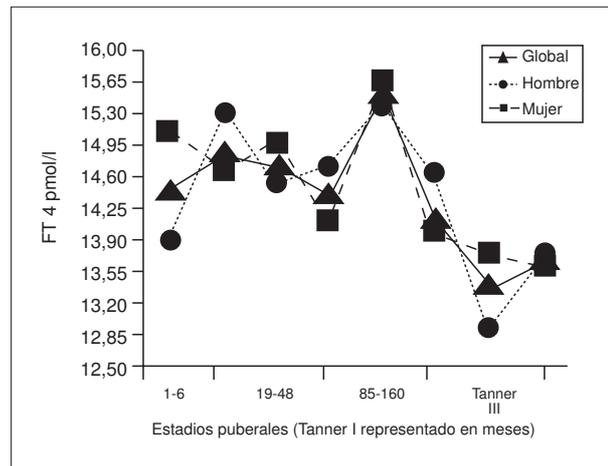


Figura 3. Valores de referencia de FT 4 en suero.

ne. Nivel de significación p < 0,05.

Resultados.

Conclusiones. Los valores de TSH, FT3 y FT4 disminuyen en relación inversa con la edad cronológica. Existen diferencias significativas entre los grupos prepuberales y puberales, con diferencias puntuales entre sexos. Se produce un pico significativo en los niveles de FT4 a los 15-160 meses para

ambos sexos, que sólo se produce en las mujeres en el caso de la FT3.

P-21

FALLO OVÁRICO EN UNA ADOLESCENTE

M.C. Sánchez Garre, J.M. Lain Llach y M.V. Marcos Salas

Hospital de Terrassa. Barcelona.

El fallo ovárico prematuro (FOP) es un síndrome caracterizado por cese de la función ovárica (amenorrea, déficit de estrógenos y aumento de gonadotrofinas) en mujeres menores de 40 años. Su incidencia en la población general es del 1%. En muchos casos la etiología es desconocida. Las causas descritas con mayor frecuencia son; iatrogenia secundaria a tratamientos antitumorales, disgenesias gonadales, ooforitis autoinmune y anomalías genéticas. Aunque generalmente se presenta de manera espontánea, también se han descrito casos familiares, con un posible modelo de herencia autosómica o dominante ligada al X.

Dada su baja incidencia en adolescentes sin tratamiento antitumoral, describimos un caso de amenorrea secundaria a FOP de etiología desconocida. La paciente presentó telarquia a la edad de 6^{9/12} años. Su talla era de 123,5 cm, P₉₀, superior a talla parental media. A los 5 meses la telarquia regresó de manera espontánea. A los 10^{2/12} años inició el desarrollo puberal (S1 P2 A2), presentando la menarquia a los 11^{8/12} años, con ciclos regulares. Talla definitiva 163 cm, PSO. A los 14^{6/12} años sufrió accidente de moto con traumatismo abdominal cerrado asintomático, y desde este momento amenorrea y clínica menopáusica con crisis vasomotoras, reducción de volumen mamario y síntomas psicológicos. No había antecedentes familiares de menopausia precoz. Se realizaron los siguientes estudios:

Basales: LH 40 mUI/mL, FSH > 200 mUI/mL; estradiol < 10 pg/mL; inhibina B dimérica: < 15 pg/mL. Prolactina, TSH, T4, cortisol, DHEA, DHEAS, androstendiona, glucosa, colesterol, triglicéridos: normales. Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, antitiroglobulina, antiovario y ANA: negativos.

Cariotipo: 45 XX. Estudio de la mutación del X frágil: no se detecta alteración.

Test del GnRHα:		
	Basal	24 horas
FSH mUI/mL	> 200	> 200
LH mUI/mL	48	58
Estradiol mL	< 10	< 10

Ecografía pélvica: útero de morfología normal, ecoestructura homogénea, volumen 26 cc. Endometrio lineal 2 mm. Ovario

derecho 1,1 cc, ovario izquierdo 0,7 cc. Resonancia magnética cerebral: discreta hiperplasia hipofisaria sin imagen de lesión adenomatosa. Densitometría ósea: -0,51 DS.

El cuadro clínico y analítico de la paciente corresponde a un síndrome de fallo ovárico prematuro. Los estudios practicados no nos permiten establecer su etiología. Aunque no hemos encontrado referencias en la literatura sobre una posible etiología traumática abdominal en casos de FOP, la coincidencia entre el inicio de la sintomatología y el accidente sufrido por la paciente nos ha llevado a plantearnos si existe una posible relación etiopatogénica entre ambos.

P-22

ESTUDIO PROSPECTIVO LONGITUDINAL DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN 75 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO (RNPT) DE 30-35 SEMANAS DE GESTACIÓN SANOS

P. Ruiz-Cuevas, M. Clemente, N. Potau*, J. Almar**, G. Peguero** y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica, *Laboratorio Hormonal,

**Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

Introducción. Estudio prospectivo longitudinal cuyo objetivo principal ha sido analizar el desarrollo de la función tiroidea en los RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación (sg), determinando el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la normalización de la función tiroidea y relacionar este tiempo con el grado de prematuridad. Hemos considerado límites de normalidad los valores de los recién nacidos a término (RNAT) sanos obtenidos de la bibliografía y de un grupo control de 22 RNAT sanos de nuestro hospital.

Pacientes y métodos. Se valoran los niveles de TSH, T4, T4L, T3 y RT3 en sangre de cordón, a la hora de vida, a las 24 horas, a la semana, a las 3 semanas, a los 2 y 4 meses de edad, en un grupo de 75 RNPT de 30-35 sg sanos (30 sg n: 10; 31 sg n: 18; 32 sg n: 12; 33 sg n: 14; 34 sg n: 14; 35 sg n: 7). Hemos determinado los niveles de TSH, T4, T4L y T3 en un grupo de 22 RNAT sanos entre las 24 y 72 horas de vida. Determinamos el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta que los valores de hormonas tiroideas persisten dentro del rango de normalidad (el límite inferior del rango es similar a -2DS). Se estudia la relación entre la función tiroidea y la edad gestacional. Valoramos el efecto en la función tiroidea de la utilización de yodo versus clorhexidina. Determinamos si el tipo de parto, cesárea o vaginal, influye en la función tiroidea.

Resultados. Véase tabla a pie de página.

Conclusiones. 1) Se presentan los valores de función tiroidea en RNPT sanos de 30-35 sg. 2) La función tiroidea en los

Tabla 1: valores hormonales (media ± DS) de RNPT de 30-35 SG sanos

≥ 30 SG	TSH μ U/ml	T4 μg/dl	T4L ng/dl	T3 mg/ml	RT3 ng/dl
SG cordón	6,63 ± 3,76	9,92 ± 3,1	1,08(0,29)	0,79 ± 0,62	316,3 ± 99,39
1 hora	40,49 ± 19,9	11,33 ± 3,3	1,41 ± 0,46	1,37 ± 0,67	219,7 ± 83,2
24 horas	12,38 ± 6,13	14,99 ± 3,9	1,87 ± 0,47	1,51 ± 0,59	232,3 ± 68,61
1 semana	4,56 ± 2,41	12,56 ± 3,38	1,39 ± 0,31	1,37 ± 0,44	127,7 ± 46,18
3 semanas	3,62 ± 2,22	10,31 ± 2,21	1,26 ± 0,27	1,5 ± 0,40	81,14 ± 31,62
2 meses	3,47 ± 1,44	11,01 ± 2,21	1,41 ± 0,23	1,78 ± 0,38	62,41 ± 18,07
4 meses	3,35 ± 1,36	11,27 ± 2,47	1,39 ± 0,28	1,94 ± 0,48	43,11 ± 11,56

RNPT sanos de 30-35 sg está en el rango de los RNAT sanos a las 24 horas de vida y se mantiene posteriormente. 3) No se observan diferencias en función de la edad gestacional. 4) No se observan diferencias en relación a la utilización de yodo versus clorhexidina. 5) No se observan diferencias en función del tipo de parto.

P-23

ESTUDIO PROSPECTIVO LONGITUDINAL DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN 78 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO (RNPT) DE 30-35 SG PATOLÓGICOS

P. Ruiz-Cuevas, M. Clemente, N. Potau*, J. Almar**, G. Peguero** y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica, *Laboratorio Hormonal, **Servicio de Neonatología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

Introducción. En un estudio previo realizado en nuestro centro en 75 RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación (sg), se ha visto que la función tiroidea de estos niños está en el rango de los RNAT a las 24 horas de vida. El objetivo de este trabajo es valorar la función tiroidea en RNPT de 30-35 sg patológicos, comparándola con la del grupo de RNPT sanos (grupo control).

Pacientes y métodos. -Se valoran los niveles de TSH, T4, T4L, T3 y RT3 en sangre de cordón, a la hora de vida, a las 24 horas, a la semana, a las 3 semanas, a los 2 y 4 meses de edad, en un grupo de 78 RNPT de 30-35 sg patológicos (30 sg n: 25; 31 sg n: 23; 32 sg n: 13; 33 sg n: 13; 34 sg n: 1; 35 sg n: 3).

-De acuerdo con los valores de T4L se distribuyen los pacientes en 2 grupos

Grupo 1: RNPT con T4L dentro del rango del grupo control.

Grupo 2: RNPT con T4L inferior al límite inferior del rango del grupo control. El límite inferior del rango es similar a -2DS.

-Se estudia la relación entre la función tiroidea, la edad gestacional y la patología asociada.

Resultados. Tabla 1: valores de T4L y TSH (media \pm DS) de RNPT de 30-35 SG patológicos

GRUPO 1				
Tiempo	N	T4L (ng/dl)	TSH (mU/L)	% del total
Cordón	19	1,03 \pm 0,27	8,10 \pm 3,23	100
1 hora	34	1,22 \pm 0,31	20,98 \pm 16,95	97,1
24 horas	33	1,58 \pm 0,28	9,28 \pm 6,80	55
1 semana	59	1,37 \pm 0,33	6,34 \pm 4,76	89,4
3 semanas	64	1,25 \pm 0,24	4,89 \pm 3,11	100
2 meses	45	1,34 \pm 0,19	3,82 \pm 1,93	100
4 meses	24	1,35 \pm 0,21	3,72 \pm 1,94	100
GRUPO 2				
Tiempo	N	T4L (ng/dl)	TSH (mU/L)	% del total
Cordón	0			0
1 hora	1	0,58	17	2,9
24 horas	27	0,93 \pm 0,15	6,09 \pm 5,82	45
1 semana	7	0,62 \pm 0,2	7,12 \pm 10,24	10,6
3 semanas	0			0
2 meses	0			0
4 meses	0			0

Conclusiones. 1) La hipotiroxinemia se correlaciona con la

severidad de la patología. 2) Los pacientes con patología cardiovascular presentan más frecuentemente alteración de la función tiroidea (90%) que el resto de las patologías: respiratoria 46,6%, neurológica 53,5%, infecciosa 50%, otras (enterocolitis, cirugía, etc.) 30,7%. 3) No hay relación entre la hipotiroxinemia y la edad gestacional. 4) El tratamiento con Dopamina es un factor de riesgo para presentar alteración de la función tiroidea (80%). 5) La hipofunción tiroidea fue central en el 44% de los casos y periférica en el 56% de los casos. 6) Todos los niños normalizan la función tiroidea a las 3 semanas de vida, y la mantienen posteriormente. Por tanto, no son necesarios controles posteriores.

P-24

FUNCIÓN TIROIDEA NEONATAL EN HIJOS DE GESTANTES CON AUTOINMUNIDAD TIROIDEA

I. Riaño Galán, M.F. Rivas Crespo, P. Sánchez Martínez y A. Enguix Armada

Hospitales Narcea y Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Asturias.

Introducción. Los hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune tienen mayor riesgo de afectación tiroidea. Las repercusiones para los hijos de mujeres gestantes con autoinmunidad tiroidea no están claramente establecidas. La prevalencia de bocio endémico en la zona rural y montañosa estudiada era del 83% en 1986. La profilaxis con sal yodada permitió casi su erradicación (1994) con una excreción media de yoduros en escolares de 106,8 mcg/gr de creatinina (Desviación estándar (DE) 41,6 mcg/gr de creatinina), con distribución heterogénea. No obstante en la actualidad, el 30% de mujeres gestantes tienen una excreción de yodo en orina por debajo de 220 mcg/gr de creatinina en el momento del parto.

Objetivos. Investigar la frecuencia de anticuerpos antitiroideos en neonatos relacionados con la transferencia pasiva de sus madres, así como la evolución de su función tiroidea.

Sujetos y métodos. Estudio prospectivo observacional de 456 neonatos a término, consecutivos procedentes de dicha zona geográfica. Se determinó en todos los neonatos, TSH después de las 48 horas de vida en papel de filtro; y en aquellos cuyas madres tenían autoinmunidad tiroidea positiva durante la gestación, Tiroxina libre (T4L), anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-TG). Y se comprobó su evolución al mes y a los seis meses de vida.

Resultados. Diez madres (2,2%) mantenían anticuerpos antitiroideos positivos al finalizar la gestación. Siete de sus diez hijos tenían anti-TPO positivos a los dos días de vida. Dichos anticuerpos habían desaparecido en cuatro de los niños al mes de vida y en los cuatro restantes eran negativos en la revisión de los 6 meses. No se encontró ningún caso de hipotiroidismo neonatal, siendo la TSH de los diez superior al resto de los niños: 5,92 (DE 2,66) vs 1,54 (DE 1,31) mU/L (p < 0,005). Seis de estos 10 neonatos tenían TSH superior a 5 mU/L. La T4L de los 10 niños era 1,86 (DE 0,36) ng/dl. Cinco de ellos superaban los 2,0 ng/dl (límite alto normalidad), sin mostrar síntomas de hipertiroidismo. En estos 10 pacientes, la tasa de TSH se correlacionó positivamente con su tiroxinemia libre (R = 0,56) no alcanzando valor significativo (reducido número de casos).

Conclusiones. 1) La prevalencia de anticuerpos antitiroide-

os en gestantes es del 2,2% detectándose transferencia pasiva a sus hijos en el 70%. 2) La TSH fue significativamente superior en los neonatos de madres con autoinmunidad positiva que en el resto ($p < 0,005$). 3) La tiroxinemia libre en cinco de estos diez neonatos superaba levemente los límites de la normalidad. 4) Estas modificaciones funcionales desaparecen espontáneamente en el primer o segundo trimestre de vida, sin trascendencia clínica aparente. Sería recomendable el seguimiento de la función tiroidea de los hijos de gestantes con autoinmunidad tiroidea positiva con el fin de investigar si tienen mayor predisposición a desarrollar trastornos tiroideos en edades posteriores.

P-25

HIPOTIROIDISMO NEONATAL PRECOZ EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO CONGÉNITO FINLANDÉS. REPERCUSIÓN DEL TRATAMIENTO EN SU DESARROLLO PONDERAL Y PSICOMOTOR

A. Rodríguez*, B. Orive, I. Hualde y S. Urcelay

*Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría. Hospital de Txagorritxu.

Introducción. El Síndrome Nefrótico Congénito (SNC) tipo Finlandés es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo y cuya alteración genética se localiza en el cromosoma 19q. Cursa con proteinuria masiva de inicio precoz, hipoalbuminemia y evolución a Insuficiencia Renal Crónica. Es una enfermedad relativamente frecuente en Finlandia con una incidencia de 1,2/10.000 neonatos aunque también se han reportado casos en el resto de Europa y Norte América. La mortalidad ha sido muy elevada en el primer año de vida como consecuencia de infecciones y malnutrición. Durante la última década la posibilidad de un aporte nutricional adecuado y los programas de diálisis y trasplante renal en niños pequeños ha mejorado de forma relevante el pronóstico de esta enfermedad, poniendo de manifiesto la necesidad de valorar otros factores que influyen en el desarrollo pondoestatural e intelectual de estos lactantes. La intensa proteinuria de comienzo intraútero supone una pérdida urinaria de T₄ libre que estimula el eje hipotálamo-hipofisario con un incremento en los valores de TSH.

Objetivos. 1) Valorar la repercusión de un tratamiento precoz con L-tiroxina en el desarrollo ponderal y cognitivo de estos niños. 2) Ajustar la dosis de tratamiento sustitutivo en los diferentes momentos evolutivos del SNC y durante la fase de Insuficiencia Renal.

Pacientes y métodos. Presentamos dos lactantes mujeres, cariotipo 46XX, con Síndrome Nefrótico Congénito tipo Finlandés diagnosticadas en el período neonatal precoz. Valoramos el índice Proteínas/Creatinina, la albúmina y creatinina en plasma, los valores de T₄ libre y de TSH, y las necesidades de tratamiento con L-tiroxina (dosis total y por Kg peso y día), así como el desarrollo ponderal y cognitivo de las 2 niñas mediante la Escala de Desarrollo (ED) de Brunet-Lezine.

Caso 1

RN 37 sem. Peso RN 2490 gr. Talla RN 44,5 cm

Peso placenta: desconocido

AF: padres etnia gitana, primos 1^{er} grado

48 horas vida: edemas generalizados y proteinuria en rango nefrótico

Biopsia Renal: dilatación quística de túbulos contorneados proximales

Tratamiento: L-tiroxina 35 días. GH a los 2 años

ED Brunet-Lezine: Cociente de Desarrollo 106

Transplante renal a 3 años 9 meses

Exitus por rechazo agudo del injerto

Caso 2

RN 36 sem. Peso RN 1890 gr. Talla RN 43 cm

Peso placenta: 47% peso del RN con severo edema vellositario

AF: no consanguinidad, un hermano sano

24 horas de vida: edemas en párpados y dorso de pies y proteinuria masiva

Biopsia Renal: dilatación quística de túbulos contorneados proximales

Tratamiento: L-tiroxina 30 días. GH a los 14 meses

ED Brunet-Lezine: Cociente de Desarrollo 108

Pendiente de trasplante renal

Resultados. Se presentan en las siguientes tablas. *inicio Tto con L-Titoxina

Caso 1				
Edad	1 mes	1 año	2 años	3 años
Protein/Creat	27	15,7	37,4	28,9
Albúmina (gr/dl)	1,3	1,3	1,4	1,2
Creatinina (gr/dl)	0,5	0,4	1,4	7,6
TSH (mcU/ml)	13,9	4,9	2,8	1,2
T4 libre (ng/dl)	0,94	1,1	1,2	0,99
L-tiroxina (µg/día)	*25	100	100	100
µg/Kg peso/día	8,5	13	9,3	6,7
Peso (Kg)	2,9	7,7	10,8	15
Caso 2				
Edad	1 mes	1 año	2 años	3 años
Protein/Creat	66,4	23,7	22,9	30
Albúmina (gr/dl)	1,3	1,5	1,9	1,5
Creatinina (gr/dl)	0,6	1	2	2,6
TSH (mcU/ml)	12,6	5,1	< 0,02	0,9
T4 libre (ng/dl)	1,2	1,1	2,25	1,56
L-tiroxina (µg/día)	25	100	112	100
µg/Kg peso/día	8	13	11,2	7,9
Peso (Kg)	3,1	7,7	10	12,7

Conclusiones. 1) El tratamiento sustitutivo con L-tiroxina debe formar parte de la terapia multidisciplinaria de estos pacientes con el objetivo de conseguir un desarrollo pondoestatural y cognitivo adecuado. 2) Es necesario un diagnóstico y tratamiento precoz del hipotiroidismo que se instaura en el primer mes de vida. 3) Nos ha sorprendido las altas dosis de L-tiroxina que precisan, superiores a las utilizadas en el Hipotiroidismo Congénito por Disgenesias. Una vez instaurada la Insuficiencia Renal estas necesidades decrecen paulatinamente.

P-26

HIPOTIROIDISMO NEONATAL TARDÍO POR EL USO TÓPICO DE POVIDONA IODADA

J. Ferragut Martí, M. Caimari Jaume, R. Montero Alonso y M. Riesco Prieto

Hospital Universitario Son Dureta. Departamento de Pediatría. Palma de Mallorca.

Caso clínico. Recién nacido de 28 días, remitido con sospecha de hipotiroidismo de causa inmune. Peso al nacer =

3.010 g. Longitud = 49,5 cm. Lactancia materna. Madre, de 29 años, hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune desde hace 3 años (Ac-TPO = 2574 UI/mL), en tratamiento con 100 mcg de L-T4/día. TSH al 4º día normal (17,63 µUI/mL). Dado el antecedente materno se repite a los 14 días, siendo 52,67 µUI/mL y se envía a nuestro Hospital. El screening neonatal fue negativo. Se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo (T4 libre = 0,49 ng/dL, TSH = 85,7 µUI/mL). La ecografía tiroidea fue normal y la gammagrafía con Tc 99m muestra un tiroides de tamaño y situación normales, con distribución homogénea del trazador. Edad ósea = 39 semanas de edad gestacional. Se da de alta en tratamiento con L-T4 (25 mcg/día), manteniéndose la lactancia materna. El estudio se completó con la determinación de Ac bloqueantes del receptor de TSH, negativos en madre e hijo. Se averigua que la madre fue intervenida de un hematoma perineal posparto, y que se empleó povidona yodada (Betadine) tanto en el parto como en la intervención. La ioduria elevada del niño (18.127,5 mcg/g creatinina, normal = 825-2950) confirma que el hipotiroidismo se debe a intoxicación por povidona yodada. La ioduria materna fue normal (2092 mcg/g creatinina), por lo que se mantuvo la lactancia materna hasta los 4 meses. El tratamiento del niño con 25 mcg/día de L-T4 se suspendió a los 3 meses y medio de edad. A los 5 meses y 19 días de edad, se da de alta. Al año de edad, la exploración, el desarrollo psicomotor y la función tiroidea son normales. La siguiente tabla resume los valores de T4 libre, TSH e ioduria:

Edad	T4 libre (ng/dL)	TSH (µUI/mL)	Ioduria mcg/g creatinina
4 días		17,63	
14 días		52,67	
28 días	0,49	85,70	18.127,5
1 mes 23 días	1,36	0,94	7.799,2
2 meses 24 días	1,23	1,50	
3 meses 29 días	1,02	2,82	9.662,1
4 meses 10 días	0,92	3,19	1.992,2
5 meses 13 días	1,21	4,59	

Conclusiones. 1) Pese a su toxicidad, algunos obstetras y cirujanos siguen utilizando povidona yodada en la profilaxis infecciosa y cirugía perinatal. 2) Su efecto puede manifestarse tardíamente, y así escapar al screening neonatal. 3) El hipotiroidismo puede pasar inadvertido; así habría ocurrido en este caso, de no haberse valorado la enfermedad tiroidea de la madre. 4) La ioduria elevada se prolongó hasta los 4 meses; creemos que por el mantenimiento de la lactancia materna. 5) Si se conoce o sospecha la administración de povidona yodada, hay que repetir T4L y TSH a los 15-20 días. 6) Debe motivarse a los obstetras y cirujanos infantiles a que dejen de

usar este antiséptico en el parto y cirugía perinatal. Además de falsos positivos en el screening neonatal, puede causar verdadero hipotiroidismo.

P-27 FUNCIÓN TIROIDEA EN PREMATUROS Y SU RELACIÓN CON EL TIPO DE ALIMENTACIÓN

E. García-García, F.I. Rodríguez-Sánchez¹, A. Bonillo-Perales, J. Díez-Delgado, M. González-Ripoll y A. Ortega-Montes
Servicios de Pediatría y Análisis clínicos¹. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

Objetivos. 1) Determinar la concentración de yodo en la leche materna que reciben los recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional de nuestra provincia. 2) Comparar la función tiroidea en los prematuros alimentados con lactancia materna y con fórmula.

Pacientes y métodos. Estudio prospectivo de los recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional nacidos en nuestra provincia durante el año 2001. Se excluyeron aquellos con factores de riesgo de alteraciones tiroideas. Se determinaron T4 libre, T3 libre y TSH en plasma y yodo en orina de los recién nacidos los días 7º y 14º de vida y yodo en leche materna. Se utilizó fórmula de prematuros "Alprem" con una concentración de yodo de 29 µg/100 kcal. Los resultados se expresan como media (desviación estándar).

Resultados. Se incluyeron en el estudio 48 prematuros, 24 recibieron lactancia materna (15 exclusiva y 9 además fórmula). La concentración de yodo en leche materna fue 30,4 (30,9) µg/dl, rango 7,0-95,2. En 15 casos fue menor de la recomendada en estos niños (20 µg/dl). El aporte medio de yodo y las determinaciones hormonales y de yoduria del día 7º de vida en los cuatro grupos de alimentación se presentan en la tabla a pie de página.

Conclusiones. 1) El aporte de yodo en la leche materna en nuestra provincia es muy variable y no siempre cubre los requerimientos de los prematuros. 2) No existen diferencias en la función tiroidea entre los prematuros alimentados con leche materna y con fórmula.

P-28 HIPOTIROIDISMO TRANSITORIO COMO COMPLICACIÓN EVOLUTIVA DEL POSTOPERATORIO CARDÍACO NEONATAL

A.Filgueira Posse*, F. Castillo Salinas*, S. Salcedo Abizanda*, A. Carrascosa Lezcano** y E. Vicens-Calvet**

Unidad de Cuidados Intensivos neonatales*; Unidad de Endocrinología y Adolescentes**. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. Se ha descrito el hipotiroidismo primario en el postoperatorio de cirugía cardíaca y exploraciones con

Alimentación	Edad gestacional	Peso	Aporte Yodo µg/kg/día	Casos hipotiroxinemia	T4 libre ng/dl	T3 libre pmol/l	TSH µU/ml	Yoduria µg/gcreat
Materna	30,0 (1,6)	1,34 (0,3)	207,7 (251,1)	2/15	1,3 (0,3)	3,5 (1,0)	8,4 (3,5)	8273 (9451)
Mixta	30,6 (1,7)	1,37 (0,3)	40,6 (32,0)	0/9	1,5 (0,2)	3,5 (0,8)	8,6 (4,7)	2471 (1577)
Fórmula	29,7 (2,0)	1,32 (0,4)	8,2 (5,6)	5/19	1,3 (0,4)	3,4 (1,4)	7,7 (4,6)	7036 (8067)
Parenter	27,4 (2,3)	1,11 (0,4)	0,7 (1,5)	4/5	0,8 (0,4)	1,6 (0,7)	6,0 (6,7)	8864 (15765)

contrastes iodados en los recién nacidos y lactantes debido a la sobrecarga iodada que ello supone, bloqueando el funcionamiento tiroideo y provocando el conocido efecto Wolf-Chaikoff por inhibición del gen Na/I symporter.

Paciente 1. Neonato de pocos minutos de vida que ingresa en nuestro hospital por presentar atresia pulmonar crítica. Se realiza valvulotomía pulmonar tras la cual sigue un postoperatorio tormentoso, con insuficiencia cardíaca derecha, sepsis y colestasis grave; debido a la re-estenosis de la válvula pulmonar se realiza valvulotomía percutánea. Ante la persistencia de la colestasis a las 4 semanas de vida se realiza estudio hormonal (ver tabla nº 1). Se inicia tratamiento con levotiroxina normalizándose el status tiroideo 3 semanas después.

Paciente 2. Neonato que ingresa por cianosis central. Es diagnosticado de D-transposición de los grandes vasos e intervenido al 5º día de vida siguiendo una evolución favora-

Tabla 1.

R.N. 36 horas de vida que ingresa por cardiopatía (1ª determinación 4 semanas de vida)

	8,06	14,06	21,06	25,06	11,07	21,08
TSH/mUI/L	277	485	66,8	7,5	4,10	0,7
T4 µg/dl	1,29	2,34	25,7	11,7	12,3	11,7
T3 ng/ml	0,40	0,73	3,54	1,09	1,32	1,77
T4L ng/ml	< 0,2	0,28	1,99	1,34	2,03	1,89
Tiroxina	-	25 µg	25 µg	25 µg	15 µg	-
Ictericia	+	+	±	-	-	-

12.06.01 gammagrafía 27.07.01 Screening THS = 4,9 mUI/L

Tabla 2.

R.N. de pocos minutos de vida que ingresa procedente sala de partos por cardiopatía (primeras determinaciones 4 semanas de vida)

	12.04	24.04	8.05	31.05	12.06	14.07	6.08
TSH mUI/L	27.7	126.0	7.5	4.3	4.3	2.3	2.8
T4 µg/dl	2.7	1.7	13.8	9.0	10.6	11.2	11.0
T3 ng/dl	0.7	0.7	1.9	0.8	0.9	2.1	1.5
T4L ng/dl	0.6	-	2.2	1.8	-	-	1.6
Tirox µg/día		25	25	20	10	-	-

Screening: 20.05 4 T4 = 4.9 mUI/L

ble. Ante la persistencia de ictericia colestásica se solicita estudio hormonal a las 4 semanas de vida (ver tabla nº 2). Tras iniciar tratamiento con levotiroxina se consigue la normalización de los valores a las tres semanas.

Conclusión. El hipotiroidismo primario es una entidad infradiagnosticada en el neonato sometido a cirugía cardíaca. El principal condicionante es la sobrecarga iodada por pincelaciones repetidas o por el uso de contrastes en los cateterismos. Si se presenta, está relacionado con un peor pronóstico y una peor evolución postoperatoria. Consideramos conveniente hacer un estudio sistemático de estos pacientes para prevenir y minimizar las situaciones de riesgo.

P-29 TIROIDITIS AGUDA RECURRENTE POR FÍSTULA DEL SENO PIRIFORME

P. Gutiérrez, M.A. Donoso, C. Ferrero, M.L. Lorente, M.J. Carnicero y E. Corrales

Hospital Universitario de Getafe. Servicio de Pediatría y Radiodiagnóstico.

Getafe. Madrid.

Introducción. Las fístulas del seno piriforme se describen por primera vez en 1957 (Hiroto y Shigyo). La primera publicación escrita en inglés data de 1973 (Tucker y Skolinck). Es una patología rara en la infancia, se caracteriza por la presencia de un trayecto fistuloso que se origina en el seno piriforme y siguiendo un trayecto oblicuo, antero-inferior llega al tiroides en su cara posterior o al espacio peritiroideo en el polo superior del lóbulo homolateral.

Caso clínico. Niña de 11,3 años que ingresa por presentar de forma brusca, tumoración en cara entero-inferior izquierda del cuello con aumento progresivo de tamaño en las últimas 48 horas; se acompaña de febrícula, dolor irradiado hacia el esternón, disfagia, con disminución de la movilidad del cuello por el dolor y enrojecimiento de la piel suprayacente. **Antecedentes:** A los 2 años de edad, refiere episodio similar diagnosticado de flemón. A los 8,8 años estuvo ingresada por tumoración de similares características en el contexto de infección de vías respiratorias, tratada con ibuprofeno y resolución en 72 horas. **Exploración física:** Ec: 11,3 a., Peso: 24,6 Kg (P22) Talla: 129 cm (P45) Tª: 36,5° TA: 115/68 FC: 86 lat/min. Excelente estado general, en región latero cervical izquierda se objetiva una tumoración de 2 cm x 3 cm, muy dolorosa a la palpación, de consistencia leñosa, que cruza la línea media, de bordes irregulares; con eritema de la piel suprayacente. Hiperemia faríngea. Resto de la exploración normal. **Pruebas Complementarias:** Hemograma: Normal salvo VSG = 38. H. tiroideas: Al inicio aumento de T4 L con normalización posterior. Antic. antimicrosomales = 29 U/ml (N: <60). Antic. anti-tiroglobulina = 21,1 U/ml (N: < 60) Tiroglobulina = 4,5 ng/ml (N: < 70) **Gammagrafía tiroidea** (99-m-technecio pertenectato): Tiroides de localización normal, marcada hipocaptación en lóbulo tiroideo izquierdo, con desestructuración del mismo, no hay depósitos ectópicos de tejido tiroideo. **Ecografía tiroidea:** Desestructuración y aumento de tamaño del lóbulo tiroideo izquierdo, con ecogenicidad heterogénea, adenopatías en cadena yugulocarotídea izq. En línea media del cuello, por encima del istmo tiroideo, se observa una estructura hipocóica (interpretada como adenopatía). Hemocultivos seriados (3): negativos. PAAF: material insuficiente. **TAC cervical:** Alteración en la captación de contraste en la porción inferior del lóbulo tiroideo izq, hipodensa, que tiene efecto masa. **Esofagograma:** Trayecto fistuloso que se origina en el seno piriforme izquierdo (longitud aproximada 15 mm) y termina en lóbulo tiroideo izq. **Esofagoscopia:** Se inyecta azul de metileno, confirmando la existencia de fístula de seno piriforme.

Diagnóstico. Tiroiditis recidivante 2ª a fístula del seno piriforme.

Comentarios. 1) El cuadro clínico de esta patología no es específico. 2) Ante tiroiditis agudas de repetición se debe descartar malformaciones anatómicas como fístula del seno piriforme. 3) El diagnóstico debe ser precoz para poder realizar un tratamiento quirúrgico y evitar nuevos episodios de tiroiditis que pueden destruir el tiroides.

P-30 CARCINOMA FOLICULAR MULTIFOCAL DE TIROIDES

Y TIROIDITIS DE HASHIMOTO

A. Ferrer, L. Ibáñez y F. Rodríguez

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Paciente femenina de 14,3 años que consulta por presentar bocio detectado por RNM realizada con motivo de supuesta discopatía, no síntomas de disfunción tiroidea

Antecedentes personales. Obesidad desde los dos años, no patología tiroidea previa. Menarquía a los 11 años, reglas regulares.

Examen físico. Obesidad generalizada, IMC: 27,6 Kg/m², no acantosis nigricans, no aumento del tamaño del tiroides.

Exámenes complementarios. Hemograma, bioquímica general, T4L, TSH normales. Anticuerpos TPO: 2052 IU/mL (normal < 35), anticuerpos antitiroglobulina: 762 IU/mL (normal < 40). *Ecografía tiroidea:* dos imágenes nodulares sólidas en polo inferior del lóbulo izquierdo de 15x6 mm y 45x25 mm de diámetro. *Gammaografía tiroidea:* lóbulo izquierdo: hipocaptación polo inferior y nódulo hiper captante en polo superior; lóbulo derecho: pequeño nódulo hiper captante polo inferior. Imágenes compatibles con moderado bocio multinodular. PAAF: negativa.

Evolución. Se realiza biopsia peroperatoria en la que no se aprecian lesiones de malignidad y se practica hemitiroidectomía izquierda. El estudio histológico de la pieza operatoria muestra carcinoma microfolicular multifocal con invasión capsular y tiroiditis linfocítica en tejido tiroideo adyacente.

En segunda intervención se practica exéresis completa del resto de la glándula, encontrándose en el estudio histológico de la pieza operatoria carcinoma folicular y tiroiditis linfocitaria.

En el rastreo con I¹³¹ se observa captación a nivel tiroideo; resto negativo. Se realiza tratamiento con radioyodo. Se administra L-tiroxina.

Conclusión. La asociación de Carcinoma de tiroides y tiroiditis no parece excepcional. No debemos conformarnos con el diagnóstico de tiroiditis sin antes excluir por ecografía la existencia de lesiones sospechosas de tumor.

P-31

NÓDULO TIROIDEO EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA: UTILIDAD DE LA PUNCIÓN TIROIDEA

G. Brau Bolado, A. Vela, I. Rica, A. García Riego, C. Cuiñas, F.J. Santamaría y P. Martul

Hospital de Cruces. Departamento de Endocrinología y Citología Infantil. Barakaldo. Vizcaya.

Introducción. Los nódulos tiroideos (NT) representan un pequeño porcentaje de las consultas en un Servicio de Endocrinología Pediátrica. En el niño el carcinoma de tiroides representa sólo el 0,6-1,6% de los tumores malignos. En la práctica la presencia de un NT en niños y adolescentes suele atribuirse a una tumoración maligna, conduciendo habitualmente a una indicación quirúrgica. En el adulto la actitud es distinta, siendo la prueba inicial la citología tiroidea por punción aspiración con aguja fina (PAAF), que presenta una sensibilidad y especificidad cercana al 95%, muy lejos de los resultados obtenidos con la gammagrafía y la ecografía.

Un reciente estudio multicéntrico italiano utilizando PAAF en una población infantil mostró unos resultados comparables a los obtenidos en adultos.

En nuestro servicio durante los últimos 20 años se ha incluido la PAAF como prueba diagnóstica habitual.

Material y métodos. Se han revisado los NT en niños menores de 18 años en los últimos 20 años de un Hospital terciario. En total 12 pacientes con edades comprendidas entre los 10 y 18 años.

Resultados. El diagnóstico de malignidad por PAAF se realizó en 6 pacientes, confirmándose en anatomía patológica (AP) tras la pertinente intervención. Otros 6 mostraban una citología benigna. Se ha seguido su evolución durante 2 años, tanto clínica como con PAAF cada 6 meses. En 4 los signos de benignidad persisten. En otro por aumento del tamaño nodular y signos de compresión traqueal se indicó cirugía encontrando un adenoma folicular. El último fue intervenido por aumento de tamaño tiroideo encontrando múltiples nódulos coloideos de diverso tamaño, diagnosticándose de bocio multinodular. En resumen, encontramos una buena concordancia entre el diagnóstico realizado por PAAF y el posterior diagnóstico anatomo-patológico. Sólo se ha encontrado discordancia en un caso con citología benigna, pero el habitual y necesario seguimiento clínico permitió su adecuada solución.

Comentarios. Por lo dicho anteriormente es recomendable incluir la PAAF dentro del estudio inicial del NT en niños y adolescentes, pudiéndose así evitar un número importante de intervenciones quirúrgicas innecesarias. En todo caso debe seguirse la evolución clínica y con PAAF en los casos con citología benigna.

P-32

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

M.J. Ballester Herrera, M.E. Gallego Gómez, J. Sánchez del Pozo, M.C. Mendoza, L. Domingo y G. Ledó Valeara

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Objetivo. Actitud diagnóstica ante un nódulo tiroideo. Tratamiento y seguimiento del carcinoma medular de tiroides (CMT). Estudio en familiares de neoplasias endocrinas múltiples tipo 2 (MEN 2).

Material y métodos. Diagnóstico anatomopatológico de CMT mediante PAAF. Estudio hormonal de la línea medular Descripción de la lesión a nivel local, mediante técnicas de imagen y rastreo de metástasis a distancia. Búsqueda de endocrinopatías asociadas a MEN 2, ampliada a los familiares directos de la paciente. Estudio genético de las alteraciones descritas en los síndromes familiares que asocian CMT.

Resultados. Se inició el estudio de un nódulo tiroideo, descubierto de forma incidental en el curso de otra exploración clínica en una niña de 10 años y 5 meses. En la ecografía cervical, se evidenciaba un nódulo sólido, heterogéneo, con calcificaciones que ocupaba prácticamente la totalidad del hemitiroides izquierdo. En TAC helicoidal cervical con contraste la lesión tenía unas dimensiones de 4,5 x 3 x 2,5 cm y desplazaba la traquea, la gular y la carótida sin infiltrar estructuras vecinas. Presentaba una adenopatía retromandibular derecha de 1.5 cm. La gammagrafía con tecnecio 99 revelaba un nódulo hipocaptador. Mediante PAAF se confirmó el diagnóstico anatomopatológico de CMT. Se inició estudio de marcadores de la línea medular. Los niveles basales de tiroglobulina, gastrina, tripsina y VIP resultaron normales. Se en-

contraban elevados los valores de enolasa 13,7 mcg/l (vn 2,4- 8,9), calcitonina 3497 pg/ml (vn 0-7) y CEA 561 ng / ml (vn 0-5). La función tiroidea se mantuvo normal y los anticuerpos antitiroglobulina, antiperoxidasa y TSI eran negativos. No se evidenciaron metástasis en los estudios de tensión que incluyeron radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía ósea con Tecnecio 99 -MDP y TAC torácico abdominal. En la exploración no se encontraron neuromas y el fenotipo era normal. El estudio de la función paratiroidea, así como de catecolaminas en orina descartó la asociación con hiperparatiroidismo o feocromocitoma descritas en las formas de MEN 2. Se amplió el estudio a los familiares directos de la paciente, determinando en estos los niveles de CEA, y la calcitonina basal y tras estímulo con pentagastrina para descartar CMT en estadios iniciales, no encontrando alteraciones. Se realizó estudio genético de HLA y la mutación del gen RET proto-oncogen descrita en los síndromes MEN 2A y 2B que resultó negativo en la paciente y sus familiares. Con estos tos se hizo el diagnóstico de forma esporádica de CMT. El tratamiento consistió en tiroidectomía total mas paratiroidectomía inferior bilateral y extirpación de adenopatías, preservando dos glándulas paratiroides. Presento hipocalcemia transitoria en el postoperatorio, no precisando aportes de calcio actualmente. Se realizó test de pentagastrina tras 6 semanas de la intervención, en el que los valores de calcitonina resultaron indetectables. Se normalizaron los valores de calcitonina y CEA, y se mantienen negativos tras 19 meses de seguimiento.

Conclusiones. Ante el diagnóstico de CMT es obligado descartar la presencia de otras alteraciones asociadas en los síndromes MEN, así como realizar el estudio en los familiares directos. El test de pentagastrina resulta de gran utilidad para el diagnóstico de CMT oculto para el seguimiento postquirúrgico.

P-33 SÍNDROME DE RESISTENCIA A LAS HORMONAS TIROIDEAS

V. Borrás*, J. Oriola**, C. Villà*, J.L. Simón* y V. Yetano*

*Hospital General de Granollers. **Hospital Clínico de Barcelona. Barcelona.

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (SRT) es una alteración genética causada por mutaciones en el gen que codifica el receptor β de T3 (TR β). El SRT se asocia normalmente a trastornos del aprendizaje, de la audición y a hiperactividad. En los últimos años se han descrito diversas mutaciones puntuales del gen TR β , que originan cambios en aminoácidos de la molécula del receptor. La sospecha diagnóstica del síndrome de resistencia se basa en el hallazgo de valores séricos elevados de hormonas tiroideas libres y valores no suprimidos de TSH, que ponen de manifiesto la resistencia hipofisaria. (La confirmación diagnóstica se realiza mediante secuenciación del gen TR β y el hallazgo de la mutación.)

Presentamos el caso de un lactante de 9 meses remitido a la consulta por retraso de crecimiento. Antecedentes familiares: ambos abuelos maternos diagnosticados de enfermedad de Graves. Antecedentes personales: 1ª gestación de 37 semanas Apgar: 9-10 Peso al nacer: 2.000 g (< P10) Longitud: 43 cm (< P10) Perímetro craneal: 32 cm. (P25). Ingresó en la unidad neonatal por CIR II sin presentar complicaciones. Explora-

ción física inicial: Peso: 7,4 Kg (-1,5 SDS), Talla: 70 cm (-1,2 SDS) Exploración normal. Análítica de rutina normal excepto función tiroidea: TSH: 6,9 mcU/ml (0,25-4,6) T4L: 3,1 ng/dl (0,7-1,8). La analítica repetida, confirma los valores de T4L elevados y TSH no suprimida. TBG normal. Estudio familiar: padre, TSH: 1,9, T4L: 2,1, T3L 8,7 pg/ml (2,6-5,1). La función tiroidea en la madre es normal. El estudio molecular muestra una mutación en el codón 243 del exón 7, en el cual la arginina es reemplazada por el triptófano (R243W). El padre presenta la misma mutación.

Esta rara alteración endocrina excepcionalmente se diagnostica en el periodo de lactante. Su reconocimiento implica la necesidad de un seguimiento para detectar posibles complicaciones relacionadas con el síndrome. Es importante filiar la anomalía molecular para evitar en lo posible exploraciones y tratamientos innecesarios, con la consecuente captación de familiares afectos.

P-34 ENFERMEDAD DE GRAVES: SEGUIMIENTO DE 13 PACIENTES

M. Clemente, M. Gussinyé, E. Vicens-Calvet, M. Albisu, D. Yeste, N. Potau* y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. *Laboratorio Hormonal. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo en la edad pediátrica, aunque es poco frecuente en relación a la edad adulta. El tratamiento óptimo del hipertiroidismo es aún motivo de controversia. El índice de recidivas tras la supresión de tratamiento médico es variable (9-47%) según datos de la literatura.

Objetivos. a) Estudiar la evolución de la función tiroidea de estos pacientes bajo tratamiento. b) Evaluar la respuesta al tratamiento inicial y la necesidad de tratamiento definitivo (radioyodo o cirugía). c) Conocer la evolución tras la supresión del tratamiento farmacológico (proporción de pacientes que alcanzaron la remisión).

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo de 13 pacientes (11 niñas y 2 niños) diagnosticados de enfermedad de Graves en base a la presencia de datos clínicos y analíticos de hipertiroidismo, bocio difuso y anticuerpos anti TSHR positivos.

Resultados. Edad al diagnóstico (media \pm DS): 13,5 \pm 5 años. Doce (92,3%) pacientes presentaron bocio al diagnóstico, 6 (46%) presentaron exoftalmos. Ningún paciente presentó oftalmopatía grave o mixedema.

Valores de hormonas tiroideas al diagnóstico (media \pm DS): TSH: 0,01 \pm 0,03 UI/L (VN: 0,3-4), T4: 20,88 \pm 3,67 mcg/dl (5-12), T4L: 5,53 \pm 2,15 ng/dl (0,69-1,55). T3: 4,91 \pm 1,78 pg/ml (0,6-2,1). T3/T4: 23,05 \pm 6,56 ng/mcg.

Once pacientes (84,6%) tuvieron valores de anticuerpos anti-TSHR positivos (127,89 UI/L \pm 249 DS). Los 2 pacientes con anticuerpos anti-TSHR negativos fueron incluidos en base a la presencia de hipertiroidismo que requirió tratamiento durante más de un año.

Todos recibieron tratamiento inicial con antitiroideos durante 2,18 \pm 0,9 años. La dosis inicial recibida fue de 0,55 \pm 0,15 mg/kd/día de metimazol o carbimazol. 3 pacientes recibieron PTU (1 por gestación y 2 por efectos adversos). Un paciente recibió dosis más altas de antitiroideos asociados a L-Tiroxi-

na. En tres pacientes se evidenciaron efectos adversos leves secundarios al tratamiento (prurito y exantema).

El tiempo necesario para alcanzar el estado eutiroideo tras iniciar el tratamiento fue de 4 ± 4 meses. 5 (38,5%) pacientes alcanzaron la remisión tras $3,6 \pm 3,88$ años de suspender el tratamiento antitiroideo. Cuatro (30,8%) recibieron radioyodo a una edad de $15 \pm 2,65$ años. Ningún paciente fue sometido a tratamiento quirúrgico.

Conclusiones. La enfermedad de Graves requiere un tratamiento médico prolongado. A pesar del tratamiento médico la mayoría de pacientes precisan posteriormente tratamiento definitivo con radioyodo, con el consiguiente riesgo de hipotiroidismo permanente.

P-35

RELACIÓN ENTRE TALLA, TALLA SENTADA Y LONGITUD DE PIERNA EN NIÑOS DE BILBAO: PRESENTACIÓN DE VALORES NORMALES

C. Fernández, A. Zabala, B. Sobradillo, A. Aguirre y H. Lorenzo
Hospital Basurto. Bilbao.

Introducción. El método para evaluar las proporciones corporales es considerar la talla sentada con respecto a la talla o a la longitud de pierna. El objetivo de este trabajo es comunicar las medidas de talla sentada, longitud de pierna y la relación entre ambas en población sana para disponer de datos de referencia para su uso en la práctica clínica.

Metodología. Estudio transversal realizado entre octubre 1999 y noviembre 2000 por el Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo de la Fundación Faustino Orbeagoiz Eizaguirre. El número total de sujetos medidos fue de 6.347 de 0 a 18 años, procedentes de Maternidad del Hospital Basurto, Centros de Salud y centros escolares públicos, privados y concertados de Bilbao. Todos fueron medidos por personal entrenado con controles periódicos del error intra e interobservador. La longitud de pierna se obtiene de restar la talla sentada a la talla. Comparación mediante t de student con otros grandes estudios europeos como el de Tanner et al. y Prader et al.

Resultados. En la tabla 1 reflejamos la media para la talla sentada, longitud de pierna, relación talla sentada frente talla y talla sentada frente longitud de pierna para niñas (M) y niños (H) de 3 a 18 años.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la relación talla sentada/talla con la población del estudio de Tanner en ambos sexos y la de Prader en niñas.

Conclusiones. La relación entre segmentos corporales (talla

sentada y longitud de pierna) no difiere significativamente entre los niños y niñas de nuestra población.

Las niñas tienen una mayor talla sentada con respecto a la talla total y a la longitud de pierna en la época puberal con respecto a los niños, si bien en ambos, como es conocido, la relación va disminuyendo con la edad.

P-36

DÉFICIT HORMONAL HIPOFISARIO MÚLTIPLE CONGÉNITO. REVISIÓN DE 7 CASOS

G.N. López, S. Garcimartín, J. Fernández, M. Martínez, M.A. Molina, I. González Casado, P. Jara y R. Gracia
Hospital Infantil La Paz. Endocrinología Pediátrica. Madrid.

Introducción. El déficit hormonal hipofisario múltiple congénito es una patología grave, que requiere un diagnóstico y un tratamiento precoz. En muchas ocasiones la clínica es muy larvada, lo que dificulta el diagnóstico.

Material y métodos: Presentamos 7 casos (2 varones, 5 niñas) diagnosticados en nuestro servicio desde 1980 a Enero de 2002. Se han excluido los déficits hormonales secundarios a otras patologías y los de aparición tardía.

Resultados: Todos nuestros pacientes nacieron a término, bien por cesárea sin sufrimiento 3/7 (42,85%) o por parto vaginal normal 4/7 (57,14%); sólo 1(14%) presentó patología durante el embarazo (metrorragia en 3er trimestre por placenta previa). Los pesos y tallas al nacimiento fueron normales en todos. Dos niños presentaban rasgos dismórficos (Síndrome EEC y hipoplasia maxilar y lingual). La clínica se presentó durante el período neonatal en el 71,4% de los casos: el 42,8% presentaron hipoglucemia, el 60% de los varones micropene, en 2/7 (28,57%) apareció hepatomegalia con coletasis, pero el 42,85% presentaron aumento de transaminasa y el 85,7% ictericia. La causa más frecuente de consulta, cuando, a pesar de la clínica, no se produjo el diagnóstico en el período neonatal, fue la falta de medro. Presentaron hipotiroidismo el 6 de los 7 (85,7%) pacientes, precisando tratamiento sustitutivo (dosis media de inicio 4,3 mcg/Kg), hipocortisolismo en 5 de 7 (71,4%) con una dosis media de inicio de Hidrocortisona de 8,85 mg/m². El tratamiento con GH se inició después del tratamiento con levotiroxina y con glucocorticoides en 4 de los niños, en 2 de ellos se inició previamente, y en 1 aún no se ha comenzado (niña de 4 meses con buena velocidad de crecimiento y buen control glucémico). La RNM demostró silla turca pequeña en el 57,14% de los niños, alteraciones en la neurohipófisis (ectópica o ausente) en el 71,42%, ausencia de adenohipófisis en el 71,4% y tallo interrumpido en el 42,5%.

Tabla 1.

Edad	Talla sentada		Longitud pierna		Talla sentada/Talla		Talla sentada/Long. pierna	
	M	H	M	H	M	H	M	H
3	57,59	58,77	38,32	37,72	0,601	0,609	1,504	1,567
5	62,01	62,88	47,95	48,13	0,563	0,566	1,296	1,309
7	66,97	68,60	55,71	55,35	0,545	0,553	1,204	1,246
9	72,32	72,22	62,38	61,74	0,536	0,539	1,162	1,176
11	77,30	75,85	68,82	68,32	0,529	0,526	1,125	1,112
13	83,40	81,83	73,34	75,32	0,532	0,520	1,139	1,089
15	84,49	87,57	74,50	79,70	0,537	0,518	1,164	1,079
18	87,78	92,36	76,08	83,79	0,535	0,524	1,155	1,104

Evolución. Actualmente el 6/7 (85,7%) de los pacientes siguen en tratamiento sustitutivo con Levotirosina, el 4/7 (57,14%) con glucocorticoides y el 70% con GH (fue suspendida en 2 de los pacientes al retestarse en la edad adulta). En los pacientes en edad adulta la talla final se encuentra dentro de su talla diana.

El 71,4% de los pacientes han presentado hipogonadismo precisando, en su momento, inductores de la pubertad.

Un 57,14% (4/7) tienen leve retraso del desarrollo psicomotor con dificultad en la escolarización y sólo una ha presentado convulsiones y EEG patológico, precisando tratamiento con fenobarbital.

Conclusión. El déficit hormonal hipofisario múltiple es una entidad de clínica larvada que puede confundirse con otras patologías. Algunas asociaciones como micropene+hipoglucemia o hipoglucemia+colestasis deben recordarse en el momento del diagnóstico.

P-37

DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO: APORTACIÓN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA

R. García Sánchez, G. Carlone Martín, J.A. Martín García, L. San Feliciano, A. Remesal Esaclero, E. Álvarez y J. Cedeño

Hospital Clínico Universitario. Departamento de Pediatría. Unidad Endocrinología Infantil. Salamanca.

Introducción. La resonancia magnética (RM) es la técnica de imagen de elección para valorar la indispensable integridad anatómica del eje hipotálamo-hipófisis. Forma parte del protocolo de estudio de buen número de retrasos del crecimiento.

Objetivos. Señalar la utilidad que la RM tuvo en nuestro medio. Comentar los defectos estructurales o de señal observados en pacientes con deficiencia de GH aislada o combinada. Correlacionar la imagen obtenida por RM con el cuadro clínico.

Material y método. Período de estudio: 1992 a 2001. Pacientes con deficiencia de GH: 45. Edad: todos menores de 14 años. Sexo: 18 V, 27 M. Motivo del estudio: talla baja patológica o pérdida del carril de crecimiento genético sin motivo aparente. Etiología: deficiencia adquirida 6 pacientes (tumor, radioterapia, traumatismo craneal, facomatosis, sarcoidosis); enfermedad congénita 9 casos (disgenesia hipofisaria, malformación de SNC, síndromes dismórficos); en otros 30 casos el déficit era aparentemente idiopático. Tipos: generalmente deficiencia aislada de GH, a veces combinada o panhipopituitarismo. Se realizó el estudio en secuencias T1 y T2, a veces con Gd-DTPA como contraste paramagnético endovenoso. Se obtuvieron imágenes en proyecciones sagital y coronal.

Resultados. *Silla turca vacía* (2): Tenían panhipopituitarismo. Otro paciente con hipopituitarismo completo tenía hipófisis normal y anomalía de Arnold-Chiari. *Hipoplasia hipofisaria* (2): Deficiencia aislada de GH. Uno de los pacientes tenía síndrome de Hallerman-Streiff-Françoise. *Hipoplasia hipofisaria y neurohipófisis ectópica* (1): deficiencia aislada de GH, pero parece que va a hacer deficiencia de TSH. *Malformación de cerebelo, vermix y cuerpo calloso* (1): Disfunción hipotalámica que afecta a GH, FSH y LH. Sorprende la falta de síndrome atáxico teniendo anomalía tipo Dandy-Walker. *Interrupción traumática del tallo hipofisario* (1): Deficiencia aislada de GH. Otro paciente con fractura craneal tuvo deficiencia de GH y transitoria de ADH, pero el tallo era normal.

Tumores (1): Germinoma pineal, no tuvimos craneofaringiomas. *Facomatosis* (1): Neurofibromatosis de von Recklinghausen con múltiples lesiones de progresión lenta en parénquima cerebral. Padecía deficiencia aislada de GH.

Alteraciones sin significación patológica (4): Dos calcificaciones de pineal y una silla turca muy grande y balonada; padecían deficiencia aislada de GH. Una anomalía de Arnold-Chiari se observó en una paciente con panhipopituitarismo.

Comentarios. Los hallazgos en RM son relativamente frecuentes, pero no siempre existe correlación entre la importancia de la anomalía observada y la expresividad clínica: puede haber panhipopituitarismo con RM normal y gran hipoplasia hipofisaria con deficiencia aislada de GH. Es evidente que la GH se ve implicada antes que cualquier otra hormona hipotalámica. La RM es más útil que la TAC en neuroendocrinología. En algunas anomalías morfológicas hipotálamo-hipofisarias debe hacerse estudio genético.

P-38

VALORACIÓN DE LA SECRECIÓN ESPONTÁNEA NOCTURNA

A. Vela Desojo, I. Rica Etxebarria, G. Grau Bolado, M.A. Aniel-Quiroga, M. Busturia y P. Martul Tobio

Hospital de Cruces. Dpto. de Pediatría. Vizcaya.

Introducción. Como sucede con la respuesta de GH a estímulos farmacológicos, la secreción espontánea de GH sufre también una gran variabilidad. Se solapan valores de personas sanas con insuficientes, siendo controvertida su valoración. Las dificultades de obtener respuesta propias en niños normales nos ha obligado a utilizar los resultados de otros autores con los problemas que ello conlleva.

Objetivo. Valorar la evolución de los niños a los que se les ha realizado una secreción integrada de GH nocturna y que no hayan recibido radioterapia craneal ni presenten otra patología asociada.

Material y métodos. Se han estudiado 39 niños (25 niños y 14 niñas) con una edad media de 11,4 años (r:7,5 a 15) en el momento de la prueba, prepuberales salvo 3 de los niños. La talla (sds) media: 2,56 (r: -3,6 a -0,7), la velocidad de crecimiento (sds) media: -2,4 (r: -4,5 a 1,5) con un retraso en la edad ósea de media: 2,2 (r: 0 a 5,3). A todos los pacientes se les realizó previamente un test de secreción de GH (ng/ml) tras estímulo (Clonidina y/o Insulina) que resultaron normales para nuestros valores de referencia: media: 13 (r: 7,5 a 21,2). Para valorar la secreción espontánea nocturna se obtuvo sangre cada 20 minutos (22:00-08:00) calculando la secreción integrada de todos los valores obtenidos mediante radioinmunoanálisis con Ac policlonales. No hay tallas finales por lo que se ha valorado la talla en sds en la última consulta.

Resultados. La secreción integrada (SI) de GH ha sido inferior a 3 ng/ml en 17 niños. Los diagnósticos finales fueron: disfunción neurosecretora (DN) en 7 niños (18%), talla baja familiar (TBF) en 12 niños (31%), retraso de crecimiento y desarrollo (RCD) en 14 niños (36%) CIR en dos (5%) y otros diagnósticos (10%). Todos los niños diagnosticados de DN tenían una SI de GH < 3ng/ml. Diez niños con SI de GH < 3ng/ml recuperaron espontáneamente la velocidad de crecimiento con lo que se descartó el déficit de GH. Mientras que 6 con niveles de GH normal mostraron un escaso ritmo de

crecimiento. Casi la mitad de los varones (44%) fueron diagnosticados de RCD, vs. el 21% de las niñas. Excepto una menor secreción integrada de GH estadísticamente significativo ($p:0,001$) en los niños con DN, no encontramos diferencias significativas entre estos niños y el resto en cuanto a pico de GH previo tras estímulo farmacológico, retraso en la edad ósea, talla o velocidad de crecimiento en el momento de la prueba. Los niños diagnosticados y tratados mejoran la talla a largo plazo (2-3 años) de forma estadísticamente significativa ($p: 0,046$) de $-2,8$ sds a $-1,6$; mientras que en la evolución del resto no existen diferencias entre la talla (sds) inicial y la talla (sds) en la última consulta: $x: -2,5$ sds a $-2,4$ sds.

Conclusiones. 1) Los niños diagnosticados de DN respondieron bien al tratamiento no sólo a corto sino a largo plazo de GH por lo que se confirma la deficiencia de GH. 2) El seguimiento de estos pacientes es fundamental para llegar a un diagnóstico definitivo. 3) La obtención de valores medios en nuestra población normal se hace necesario para una correcta valoración de los resultados.

P-39

LA ACTIVIDAD FÍSICA Y LA INGESTA PREVIA AL ENSAYO NO AFECTAN A LA REPRODUCIBILIDAD DE LA SECRECIÓN DE GH INDUCIDA POR GHRH Y GHRP-6 EN SUJETOS ADULTOS NORMALES

M. Lage¹, V. Vpopovic³, D. Micic³, C. Diéguez² y F.F. Casanueva¹

³Institute of Endocrinology, University Clinical Centre, Belgrade Yugoslavia. Departamento de ²Fisiología y ¹Medicina de la Facultad de Medicina y Complejo Hospitalario de Santiago. Santiago de Compostela.

Objetivo. La deficiencia de la hormona de crecimiento (DGH) en adultos se define como un síndrome cuyos efectos adversos en la función corporal se controvierten mediante la terapia con GH. El diagnóstico de la DGH en adultos, recae en la secreción de GH o también llamado test de reversión de GH. La administración de GHRH y GHRP-6 es un test efectivo para diagnosticar la deficiencia de GH en adultos. En el presente trabajo se presenta la reproducibilidad de estos tests combinados con respecto a la acción perturbadora de la actividad física moderada.

Pacientes. Se analizaron 70 voluntarios sanos de ambos sexos, en dos ocasiones separadas con la administración secuencial de GHRH (90 µg iv) y GHRP-6 (90 µg iv) como bolus. 11 sujetos fueron sometidos por la mañana al primer test combinado, bajo condiciones basales, y el segundo test fue probado el mismo día por la tarde después de una mañana de trabajo habitual y después de la comida. Otro grupo de 6 sujetos fueron sometidos a un doble test similar por la mañana y por la tarde, después de la actividad de la mañana y después de la comida; sin embargo, ambos tests fueron separados por el período de 6 meses.

Métodos. Los niveles de GH fueron analizados por un fluoroinmunoensayo, muestreando cada 45 minutos.

Resultados. La reproducibilidad del test de GHRH+GHRP6 en el mismo día fue alta, siendo la media del pico de GH de $65,4 \pm 8,0$ µg/L en estado basal, y $51,2 \pm 9,6$ µg/L después de la comida; mientras que el área bajo la curva (ABC) fue de 2287 ± 288 µg/L cada 45 minutos por la mañana y 1759 ± 350 µg/L después de la comida. Después de un período de 6 meses, la reproducibilidad del test fue mantenido con una media del pico de GH de $42,7 \pm 6,2$ µg/L en el estado basal y $34,3$

$\pm 3,6$ µg/L en el test después de la comida, con el ABC 1463 ± 209 µg/L y 1164 ± 106 µg/L cada 45 minutos por la mañana y después de la comida, respectivamente. La diferencia entre los dos tests no era significativo, con respecto al pico de GH en los individuos ensayados, tras el análisis individual, actividad física, comida o tiempo entre los tests.

Conclusiones. El Test de GHRH+GHRP-6 para revertir la deficiencia de GH es altamente reproducible en sujetos adultos, independiente del tiempo, y además no es perturbado por actividades diarias tal como ejercicio moderado o ingesta. Considerando que no se requieren las condiciones estrictas del test y el test puede ser utilizado cada 30 minutos, debe ser útil clínicamente para el diagnóstico de la deficiencia de GH en adultos.

P-40

FEOCROMOCITOMA BILATERAL EN LA ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

A. Mangas, A. Mainou, N. Roig, A. Blanco*, A. Alastrúe**, G. Pintos, C. Rodrigo y J. Bel

Servicios de Pediatría, Cirugía Pediátrica* y Cirugía General**. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Objetivo. Describir un caso excepcional de Enfermedad de Von Hippel Lindau (EVHL) que debutó precozmente con un feocromocitoma bilateral y la evolución del paciente tras el tratamiento quirúrgico.

La enfermedad de Von Hippel Lindau es una enfermedad de herencia autosómica dominante (por alteración del gen VHL, en el brazo corto del cromosoma 3) que se presenta con una variabilidad fenotípica marcada y que se caracteriza por afectación multisistémica y por la presencia de múltiples neoplasias: hemangioblastomas de retina y de SNC, carcinoma renal de células claras, feocromocitoma y múltiples quistes. Es una enfermedad infrecuente (incidencia: 1/36.000-1/45.000 recién nacidos vivos) y sólo un 20% de los casos se presentan con feocromocitoma. Éste suele ser bilateral en la mitad de los casos y es excepcional que se de en la edad infantil.

Caso clínico. Varón de 5 años de edad controlado desde los 4 años por ser portador de una mutación de origen paterno para la EVHL (G114S en el gen VHL). En un control ambulatorio se detectó hipertensión arterial (HTA) grave (150-160/100-110). El padre había presentado a los 16 años una HTA grave secundaria a feocromocitoma, requiriendo suprarrenalectomía bilateral en dos tiempos por recidiva. Al ingreso el nido presentaba un buen estado general, sobrepeso (IMC 25,5) e hipersudoración. Se detectó tumoración suprarrenal izquierda de unos 3 cm de diámetro por ecografía, TC y gammagrafía ¹²³I (MIBG). Los niveles de noradrenalina y noradrenalina en orina estaban elevados (1,187 y 2,263 mcg/24 h, respectivamente). En la RM se apreció además pequeña tumoración de 0,8 cm en la suprarrenal derecha. El registro continuo de tensión arterial mostraba una HTA sin ritmo nicotameral. El paciente recibió tratamiento antihipertensivo con fenoxibenzamina y diltiazem. Se consiguió la estabilización de su presión arterial y se intervino, realizándose una suprarrenalectomía bilateral (total izquierda y parcial derecha). En el momento actual, a los 7 meses de la intervención, el paciente recibe tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortisona

na a pesar del tratamiento quirúrgico paliativo.

Comentarios. Destacar la precocidad de aparición del feocromocitoma asociado a la EVHL, su presentación en forma de HTA persistente y paucisintomática y la evolución hacia una insuficiencia suprarrenal a pesar del tratamiento quirúrgico conservador.

P-41

AUSENCIA DE ALTERACIONES EN LOS GENES Prop-1 Y Pit-1 EN PACIENTES CON DÉFICIT HORMONAL HIPOFISARIO MÚLTIPLE

R. Coya¹, J.R. Bilbao¹, G. Pérez de Nanclares¹, A. Vela¹, B. Sobradillo², J. Ferragut³, R. Barrios⁴ y P. Martul¹

¹Unidad de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces, ²Hospital de Basurto (Bilbao), ³Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca), ⁴Hospital Ramón y Cajal (Madrid).

El proceso de organogénesis y el desarrollo hipofisario están bajo el control de factores de transcripción específicos de esta glándula. Dos de ellos, Prop-1 y Pit-1, participan en la diferenciación y función de las células somatotropas, lactotropas, tirotropas y gonadotropas.

Alteraciones en los genes que codifican para estos factores se han relacionado con el déficit hormonal hipofisario combinado, familiar o esporádico.

Objetivo. El objetivo de este trabajo ha sido analizar los genes Prop-1 y Pit-1 en un grupo de pacientes diagnosticados de déficit hormonal hipofisario múltiple.

Pacientes y métodos. Se incluyeron en el estudio 8 pacientes que presentaron un déficit hormonal hipofisario múltiple esporádico según se indica en la tabla siguiente:

Paciente	Diagnóstico	Sexo	GH	ACTH	TSH	LH/FSH
1	2 meses	M	X	X	X	?
2	14-16 meses	V	X	?	X	X
3	1 mes	V	X	X	X	¿
4	-	V	X		X	X
5	15 años	V	X	X	X	X
6	-	M	X	X	X	X
7	6 años	M	X			X
8	2 años	M	X			X

El estudio genético se realizó mediante secuenciación de las dos hebras de ADN (*sense* y *antisense*) con dideoxinucleótidos fluorescentes. Se analizaron los 6 exones del gen Pit-1, y los 3 de Prop-1, así como las regiones de unión exón-intrón.

Resultados. No se encontraron alteraciones en ninguno de los exones que constituyen los dos genes sometidos a estudio.

Comentarios. Diversos estudios han demostrado que alteraciones en los genes Prop-1 y Pit-1 son causa de un alto número de déficits familiares hipofisarios múltiples. Sin embargo, el porcentaje de casos esporádicos que pueden ser atribuidos a este tipo de alteraciones moleculares es inferior. Se hace necesario buscar nuevos genes candidatos que puedan estar implicados en esta disfunción endocrina.

Trabajo financiado por Laboratorios Pharmacia.

P-42

AUSENCIA DE ALTERACIONES EN EL GEN HESX1 EN DOS PACIENTES CON DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA

G. Pérez de Nanclares*, J.R. Bilbao*, P. Martul*, M. Zapico**

F. Aleixandre*** y L. Castaño*

*Unidad de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces, **Hospital Universitario Alicante. ***Hospital General de Elda. Alicante.

La displasia septo-óptica o síndrome de De Morsier es causada por una anomalía en el desarrollo de las estructuras del cerebro medio y cursa con dos de las siguientes alteraciones: hipoplasia del nervio óptico, ausencia del *septum pellucidum* y alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario. La endocrinopatía asociada a esta enfermedad varía desde ausencia aislada de GH hasta panhipopituitarismo, incluyendo disfunción de la hipófisis posterior.

El gen *HESX1* está situado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p21) y está constituido por cuatro exones que codifican para un factor de transcripción implicado en la formación de la hipófisis anterior. Algunos autores han encontrado que pacientes con displasia septo-óptica presentan mutaciones en homocigosis de este gen.

Objetivo. Analizar el gen *HESX1* en dos pacientes con displasia septo-óptica.

Pacientes y métodos. Se analizaron mediante secuenciación de ambas hebras de ADN (*sense* y *antisense*) con dideoxinucleótidos fluorescentes los cuatro exones del gen *HESX1* así como las regiones de unión exón-intrón. El análisis genético fue realizado en dos pacientes:

Paciente 1: niña de 6 meses con hipoplasia de nervios ópticos, hipoplasia de quiasma y cintillas ópticas. No evidencia de agenesia o hipoplasia del *septum pellucidum*. No se evidencia de forma clara el tallo hipofisario. Afectación de GH.
Paciente 2: niña de 9 años con displasia septo-óptica con déficit de GH.

Resultados. El análisis de la secuenciación de los cuatro exones del gen *HESX1* no mostró ninguna alteración compatible con la clínica.

Comentarios. Existe una cierta heterogeneidad genética entre los casos de displasia septo-óptica. Así, distintos trabajos señalan que la presencia de mutaciones en el gen *HESX1* es inferior al 10% en pacientes con displasia septo-óptica. Aunque no se ha descrito hasta la fecha ningún otro gen asociado a esta patología, es evidente que algún factor implicado en la formación de la hipófisis y diferenciación del sistema nervioso central podría verse implicado en la aparición de displasia septo-óptica. En el momento actual es cuestionable la conveniencia del análisis genético en este tipo de pacientes.

Trabajo financiado por Laboratorios Pharmacia

P-43

HAPLOINSUFICIENCIA DEL GEN SHOX EN EL SÍNDROME DE LERI-WEILL

A. Rodríguez Sánchez, E. Sanz López, M.D. Rodríguez Arnao, J. Delgado Carrasco*, L. Vázquez Salvi** y F. Marín Díez**

Unidad de Metabolismo y Desarrollo. *Servicio de Radiología. Departamento de Pediatría. H.G.U. Gregorio Marañón. Madrid. **Departamento de Investigación Médica, Lilly, S.A.

Introducción. La discondrosteosis de Leri-Weill es una displasia ósea caracterizada por talla baja y acortamiento mesomiélico de los antebrazos, con incurvación del radio y subluxación distal del cúbito (deformidad de Madelung). Su herencia es autosómica dominante, con expresión clínica variable siendo generalmente más acusada en mujeres. Este

síndrome se produce por deleciones o mutaciones en el gen SHOX (Short Stature Homeobox-containing Gene) localizado en la región pseudo-autosómica del brazo corto de los cromosomas sexuales. La haploinsuficiencia del gen SHOX no es exclusiva de la discondrosteosis sino que también puede aparecer en otras displasias óseas como en el síndrome de Langer o en el síndrome de Turner. Presentamos el estudio realizado a una familia con 3 miembros afectados de S. de Leri-Weill.

Pacientes y métodos. Familia compuesta por: Padre talla 158 cm (-2,4DS) y displasia ósea. Madre talla 162 cm y fenotipo normal. Cinco hijos, de los cuales dos con talla baja: niña de 16 años, talla 151 cm (-1,4DS), y varón de 10 años y 4 meses de edad con talla 124 cm (-2,4DS) y acortamiento de extremidades. Las series óseas de ambos hermanos presentan hallazgos compatibles con discondrosteosis. Hermanas de 18 y 12 años y hermano de 14 años con tallas en percentil 50 y fenotipos normales. Se realiza estudio de genética molecular en linfocitos de sangre periférica, con técnica FISH utilizando un cósmido para el gen SHOX (34F5) y un plásmido para el gen SRY(pHul4) sobre los cromosomas X e Y, detectándose en los dos hermanos con displasia haploinsuficiencia del gen SHOX.

Conclusiones. Las diferentes expresiones fenotípicas del síndrome de LeriWeill son consecuencia de distintas anomalías estructurales del gen SHOX. El estudio del gen SHOX es importante para completar el diagnóstico de discondrosteosis, especialmente de sus formas incompletas y permite realizar consejo genético.

P-44

DEFICIENCIA HIPOFISARIA COMBINADA POR INTERRUPCIÓN DEL TALLO HIPOFISARIO. TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO HABITUAL CON ASOCIACIÓN DE HCG Y HMG DEL PRIMER AL 6º MES DE VIDA POSNATAL

A. Rodríguez*, M. Ayucar, B. Orive, I. Hualde y S: Urcelay

*Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de Txagorritxu. Vitoria.

Introducción. La Interrupción del Tallo Hipofisario (ITP) cursa con tallo desaparecido ó no visualizado, hipófisis anterior hipoplásica e hipófisis posterior ausente ó ectópica. Presentan Deficiencias Hipofisarias Múltiples (DHM). Su etiopatogenia permanece aún sin aclarar; la hipótesis traumática y vascular está cediendo paso a la hipótesis genética (asociación familiar de casos, predominio en varones) y a la mal-

formativa (12% de malformaciones cerebrales asociadas en algunas series). Del diagnóstico precoz de esta entidad depende la vida del paciente, comprometida por las hipoglucemias severas que presenta el neonato. El tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, L-tiroxina y hormona de crecimiento (GH) está claramente definido. Sin embargo, la deficiencia de gonadotropinas (FSH y LH) no es corregida hasta la etapa puberal, exceptuando el tratamiento del micropene con Testosterona (T) ó Gonadotropina Coriónica Humana (hCG). Las gónadas son generalmente consideradas órganos quiescentes durante la infancia, pero sabemos que durante los primeros meses de vida posnatal los niveles de FSH, LH, T e Inhibina B (INH) están elevados, encontrándose estos últimos en el rango superior de la normalidad del varón adulto. Los valores de FSH, LH y T disminuyen hasta alcanzar el rango observado en la niñez a los 6-9 meses de vida; la INH permanece elevada hasta los 15 meses. Este aumento mantenido de la INH pudiera indicar que este período es fundamental para la proliferación y maduración de las células de Sertoli. Las INH son péptidos, principalmente de origen gonadal, marcadores periféricos de la función de las células de Sertoli, y han sido implicadas en el control de la espermatogénesis al ejercer un efecto de retroalimentación negativo sobre la secreción de FSH.

Caso clínico. AP: varón RN a término, parto eutócico. Pn 3740 gr, Tn 52 cm. AF: 3ª gestación, una hermana sana, un aborto. *Motivo de consulta:* hipoglucemia severa a las 17 horas de vida, cursa con hipotonía generalizada, mirada fija, subcianosis, bradicardia e hipotermia. *Exploración inicial:* hígado de 1,5 cm, testes en escroto de 0,5 ml y micropene de 2,1 cm. *Exámenes Complementarios:* Ingreso: glucemia 3 mg/dl, bilirrubina 15,6 mg/dl. *Prueba de Ayuno de 4 horas a los 13 días de vida:* -glucemia 47 mg/dl; -Insulinemia < 5 mcU/ml; -Cortisol < 0,5 mcg/dl; -ACTH 17 pg/ml; -GH 2,9 ng/ml; TG 63 mg/dl; -AGL 0,70 mml/L; -β hidroxibutirato 3,6 mg/dl; -Ácido Láctico 20 mg/dl; -Alanina 147 mcmmol/L. *Función Tiroidea:* 13 días: T₄ libre 0,75 ng/dl y TSH 3,76 mcU/ml. 3 meses: T₄ libre 1,89 y TSH < 0,02. *Prolactina:* 111 ng/ml (45 días de vida); 28,8 ng/ml (9 meses). *GH basal:* 0,61 ng/ml (glucemia 65), tras insulina pico 0,58 ng/ml (glucemia 12).

RMN cerebral con Gadolinio: neurohipófisis ectópica, ausencia completa de tallo hipofisario, dudoso resto de hipófisis anterior, probablemente no funcionante. *Ecografía Abdominal:* normal (período neonatal). *Ecografía Testicular:* testes en escroto de tamaño y características ecográficas normales. Mínimo hidrocele derecho. Medidas: TD 17,7 mm y TI 14,8 mm.

Evolución. A su ingreso precisa administración de glucosa

Tabla de FSH, LH, T, INH, tratamiento con hCG y Gonadotropina Menopáusica humana (hMG)

Edad	Tto hCG UI (2/sem)	Tto hMG UI (2/sem)	FSHUI/L	LHUI/L	T ng/dl	INH-BUI/L	Testes ml	Pene cm
1mes	*no	*no	< 0,1	< 0,1	0,1	< 0,28	0,5	2,1
2 meses	1000	75			5,36	0,35	1	2,9
3 meses	500	50	< 0,1	< 0,1	2,52	1,09	1,5	3,8
4 meses	500	25	1,1	< 0,1	1,63	0,45		
5 meses	250	25			1,74	0,86	2	4
6 meses	**125	**12	< 0,1	< 0,1	0,03		2	4
12 meses	no	no	< 0,1	< 0,1	0,01		1,5	4

*inicio tratamiento **Suspensión tratamiento.

endovenosa a 6 mg/k/min durante 6 días, junto a la lactancia materna. No presenta nuevos episodios de hipoglucemia, motivo por el que se realiza para su estudio una prueba de ayuno de 4 horas, en la que objetivamos una deficiencia combinada de ACTH y GH. No poliuria. A los 14 días de vida iniciamos tratamiento con L-tiroxina 25 mcg/día e hidrocortisona 10 mg/m²/día (dos dosis). Al mes de vida comenzamos el tratamiento con hCG y hMG a dosis inicialmente altas en un intento de remedar los picos de estas hormonas en el período posnatal, con disminución progresiva de la dosis que se suspende al 6º mes de vida. A los 18 meses de edad se realiza tratamiento sustitutivo con GH a 0,6 U/K/semana. Evolución del desarrollo pondoestatural y psicomotor ha sido excelente. En la última revisión a la edad de 2 años 7 meses presenta un peso en P50 y una talla en P75 con una edad ósea (Greulich-Pyle) de 2 años y 8 meses. Desarrollo genital con testes de 1,5 ml y pene de 4,5 cm de longitud.

Comentarios. El diagnóstico y tratamiento de la DHM y la prevención de hipoglucemias recurrentes ha permitido el desarrollo psicomotor normal del niño. Hemos realizado un tratamiento sustitutivo de todas las deficiencias hormonales incluyendo el déficit de gonadotropinas que parecen jugar un papel importante en esta primera etapa de la vida posnatal. La evolución del micropene ha sido excelente. La evaluación de este tratamiento sobre la proliferación y maduración de las células de Sertoli y la subsiguiente mejoría en la espermatogénesis deberá posponerse a la etapa puberal.

P-45 TRATAMIENTO CON HGh EN PACIENTES CON SÍNDROME DE PRADER WILLI

A.L. Gómez-Gila*, C.J. del Valle Núñez* y A. Uljed Armiñana**

*HH.UU. Virgen del Rocío, Sevilla. **Departamento Médico Farmacia.

Objetivo. Valorar la eficacia de la terapia con HGh a corto plazo en pacientes afeatos de SPW.

Pacientes y métodos. Se estudian 5 sujetos (1 niño y 4 niñas), con una edad media al inicio del tratamiento de 5,78 ± 3,24 años. Todos tenían delección o disomía uniparental de la región q11-q13 del cromosoma 15. Tres (1 niño y 2 niñas) recibieron tratamiento con Genotonorm® (1 mg/m²/día) durante 12 meses y los dos restantes no lo recibieron, permaneciendo bajo control, en estas condiciones, durante 6 meses. Se evalúa la evolución experimentada por la talla y la velo-

cidad de crecimiento (V de C) expresadas en SDS, así como por la composición corporal valorada mediante impedanciometría bioeléctrica (IB).

Resultados. En la tabla 1 se muestran las modificaciones que experimentan las variables estudiadas en los pacientes tratados con HGh y en la tabla 2 se observa la evolución de las mismas variables en los niños no tratados.

Conclusiones. 1) Los resultados muestran que los pacientes con síndrome de Prader Willi sometidos a tratamiento con HGh mejoran de manera evidente la talla y la velocidad de tratamiento a los 6 y 12 meses de estar recibiendo la medicación, mientras que los que no reciben HGh ven empeorados estos parámetros durante el tiempo que estuvieron bajo control. 2) La IB pone de manifiesto el incremento del agua corporal total y de la masa magra, así como la disminución de la masa grasa en los sujetos que recibieron tratamiento con HGh, en contraposición a los que no se trataron con dicha hormona.

P-46 SÍNDROME DE CARENCIA AFECTIVA Y RETRASO DE CRECIMIENTO DE CAUSA NO ORGÁNICA: RELACIONES DE INTERÉS

J.M. Fernández, A. Muñoz, A. Molina, E. Narbona, C. Ruiz y G. Galdó

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Granada.

Justificación y objetivos. Durante los últimos años nuestro grupo viene dedicándose de una forma preferente a los trastornos secundarios a la deprivación afectiva que presentan determinados niños con serios problemas familiares. En el presente trabajo pretendemos estudiar la posible relación existente entre la depravación afectiva como un trastorno primitivamente psicológico y el retraso de crecimiento de origen psicosocial una situación clínica con importantes repercusiones orgánicas.

Material y métodos. Fueron seleccionados 72 niños con edades comprendidas entre 4-11 años. Los cuales se agruparon en los siguientes grupos de estudio:

- Grupo control (GC), formado por 36 niños, normales, con edades y sexos similares a los del grupo problema.
- Grupo problema, forma por otros 36 niños, 25 de los cuales estaban recluidos en una institución de acogida por graves conflictos familiares y que podían tipificarse como afectados de un síndrome de carencia afectiva (Grupo SCA), mien-

Tabla 1. Pacientes tratados con HGh

	Talla SDS	V de C SDS	Resistencia (Ohmios)	Agua corporal total (Litros)	Masa magra (Kg)	Masa grasa (Kg)
B	-0,78 ± 0,68	-1,46 ± 0,48	904 ± 114	9,3 ± 3,2	12,0 ± 3,6	14,6 ± 5,5
6 m	-0,40 ± 0,56	2,01 ± 3,68	764 ± 58	12,3 ± 4,0	16,0 ± 5,6	12,6-4,0
12 m	-0,15 ± 0,56	3,40 ± 2,36	689 ± 74	15,6 ± 5,1	20,3 ± 6,6	10,0 ± 4,3

Tabla 2. Pacientes no tratados con HGh

	Talla SDS	V de C SDS	Resistencia (Ohmios)	Agua corporal total (Litros)	Masa magra (Kg)	Masa grasa (Kg)
B	0,40 ± 2,14	1,80 ± 0,18	626 ± 116	10,0 ± 1,4	12,0 ± 1,41	13,5 ± 4,9
6 m	0,17 ± 1,68	-1,17 ± 2,36	852 ± 38	8,0 ± 0,0	10,0 - 0,0	19,0 = 4,2

tras que al resto (11 niños) presentaban signos objetivos de padecer un retraso de crecimiento de causa no orgánica (Grupo RCNO).

A todos ellos se les determinaron las tasas de ACTN, Heterodorfina, Serotonina y Melatonina, mediante técnicas de RIA. En el análisis estadístico de los datos se empleó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA).

Resultados.

	Grupo control	Grupo SCA	Grupo RCNO	p
ACTH	35,14 ± 4,2	28,24 ± 5,67	27,36 ± 5,03***	< 0,001
3 Endor	34,24 ± 4,8	32,60 ± 5,97	28,14 ± 4,81*	< 0,01
5HT	229 ± 56,54	124,6 ± 19,3	74,76 ± 18,3*	< 0,01
Melatonina	33,19 ± 5,6	26,24 ± 2,85	24,04 ± 4,20*	< 0,01

Conclusión. Atendiendo a la experiencia de nuestro grupo en esta enfermedad y los resultados expuestos, creemos que entre ambas situaciones existe una clara relación, de tal manera que ante la existencia de una privación afectiva permanente se va a producir un síndrome inicialmente psicológico, de tal manera que si éste perdura en el tiempo puede dar lugar a un RCNO.

P-47

SÍNDROME DE RUSSELL-SILVER. ASOCIACIÓN CON RESISTENCIA A HORMONA DE CRECIMIENTO

G. Carlone Martín, R. García Sánchez, A.B. Remesal Escalero, P. Fernández Pastor, L. San Feliciano, J.A. Martín García, E. Álvarez Aparicio, J. Cedeño Montaña y J. Prieto Veiga
Hospital Clínico Universitario. Unidad de Endocrinología Infantil. Salamanca.

Introducción. El síndrome de Russell-Silver (SRS) es un enanismo dismórfico de comienzo antenatal muy bien caracterizado. La herencia es AR (17q25), pero hay raros casos AD o ligados al X con disomía uniparental materna del cromosoma 7. Se han descrito casos en los que existía déficit de GH.

Caso clínico. Varón de 13,12 años remitido por talla netamente baja.

Antecedentes: Padres jóvenes, sanos, no consanguíneos (?), que miden 162 y 161 cm. Gestación de 39 semanas que termina en cesárea por sufrimiento fetal agudo y CIR. Peso: 1.530 gr, talla: 40 cm, PC: 32,5 cm. Aspecto dismórfico: desproporción craneo-facial, hipoplasia mandibular, fontanelas amplias, suturas dehiscentes, sindactilia en manos y pies, genitales ambiguos (escroto hendido, hipospadias peneano, ectopia testicular). Cariotipo: 46 XY. Se descartó HSC virilizante. Crecimiento postnatal retardado que se aleja de P3. Asintomático.

Exploración actual: Psiquismo normal, poco comunicativo. Peso: 20.200 gr, (< P3), talla: 125,7 cm (-4,17 DS), velocidad de crecimiento: 2,7 cm/año. Estadio P3-G2 de Tanner. Escroto poco desarrollado, testes 5 ml, hipospadias corregido (4 tiempos). Cara pequeña y triangular con disminución del filtro. Hipoplasia del 5º dedo de manos y pies, plastia de sindactilias.

Estudio complementario: Hemograma, bioquímica conven-

cional y osmolaridad plasmática y urinaria normales. Anticuerpos anti-glucagon-like 1 receptor, antirreticulina y anti-transglutaminasa tisular negativos. Son normales T3 (1,6 nmol/l), T4 (108 nmol/l), T3L (2,2 pg/ml), T4L (1 ng/ml), TSH (2,33 uIU/ml), ACTH (35 pg/ml), prolactina (274 uIU/ml), cortisol (483 ng/ml), y leptina (2,6 ng/ml). FSH (5 mIU/ml), LH (2,40 mIU/ml) y testosterona total (1,40 ng/ml) y libre (2,60 pg/ml) normales para el estadio puberal. 17-OH progesterona (0,8 ng/ml) y DHEA-S (180 ug/dl) basales también normales. IGF-I: 303,9 ng/ml; IGF-BP3: 2,8 ug/ml. Secreción espontánea de GH elevada y sostenida (basal 33 ng/ml, integrada 14,76 ng/ml). Test de estímulo de GH (insulina y clonidina) normales: picos de 17,2 y 20,2 ng/ml respectivamente. Test de IGF-I con GH exógena: GH basal inferior a 0,5 ng/ml, IGF-I: 604 ng/ml, IGF-BP3: 3,2 ug/ml. Osteocalcina elevada (42 ng/ml); PTHi, FAO y deoxipiridinolina normales. Maduración ósea (GP): 12 años y 2 meses. Rx manos y pies: marcada hipoplasia de segunda falange del quinto dedo.

Impresión diagnóstica. Síndrome de Russell-Silver. Resistencia a la GH.

Comentarios. El fenotipo es más compatible con el SRS que con el de Aarskog u Opitz-Smith, con los que comparte algunos rasgos. Llama la atención la importante displasia selectiva de la segunda falange del quinto dedo. Se han descrito casos de SRS con déficit de GH, pero no hemos encontrado referencias a un patrón secretor que sugiera insensibilidad o resistencia a dicha hormona. Los valores de IGF-I e IGF-BP3 no son compatibles con inactividad biológica de la GH endógena. Si pudiera existir cierto grado de resistencia a nivel del receptor de GH o después de él. Está en curso el estudio genético: GH1, rGH, rIGF-I, SHOX.

Conclusión provisional. El caso está abierto en espera de estos resultados para decidir si podría ser efectivo el tratamiento con dosis altas de GH.

P-48

MACROPROLACTINOMAS. EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE LA CABERGOGLINA

J.A. Nieto Cuartero, C. Mías y S. Vila
Endocrinología y Laboratorio RIA.

Objetivo. Estudio retrospectivo sobre el uso de la Cabergolina (C.B.G) en pacientes con Macroprolactinomas, y su eficacia en cuanto a la reducción del tamaño tumoral, descenso y normalización de los niveles de Prolactina (P.R.L.), y la tolerancia a largo plazo.

Pacientes. Presentamos 2 pacientes:

Edad	PRL p retrat.	Tiempo seguimiento	Dosis máxima CBG
18 años mujer	374 (ng/ml)	2 años	2 mgr/sem
16 años varón	14.000 (ng/ml)	1 año	2 mgr/sem

Resultados. Sin necesidad de cirugía transesfenoidal y utilizando como 1ª opción la CABERGOGLINA se logra la normalización de los niveles de PRL en ambos pacientes, con re-

ducción del volumen tumoral en más del 80% con controles de resonancia cerebral a los 3, 6, 12 y 24 meses.

Conclusiones. 1) La Cabergolina es efectiva y bien tolerada a largo plazo en el tratamiento de los macroprolactinomas a una dosis máxima de 2 mgr/semana. 2) Debe de ser considerada la 1ª opción en el tratamiento de los Prolactinomas.

P-49

PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D EN GESTANTES SUBSAHARIANAS EN CATALUÑA. NECESIDAD DE SUPLEMENTACIÓN

F.J. Herrero Espinet*, A. Roca Comas*, A. Ballester Martínez*, A. Carrascosa Lezcano**, N. Potau Vilalta** y S. Gutiérrez Jaime***

Hospitales comarcales de La Selva, Blanes*, Alt Maresme, Calella**, Hospital Matearnó Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, CAP*** La Pau, Barcelona.

Introducción. El fenómeno de la inmigración ha comportado cambios en la prevalencia de ciertas patologías. El raquitismo infantil es una de ellas. La fuente fundamental de VD es la síntesis cutánea, la vía oral es complementaria. La hiperpigmentación cutánea relativa dificulta la síntesis adecuada de VD durante amplios periodos del año.

Objetivos. Evaluar el estatus de reserva de VD durante la gestación en mujeres inmigrantes subsaharianas de nuestro entorno y el de sus hijos recién nacidos determinando los valores de 25OHVD. Correlacionar los valores maternos con los del neonato y detectar los recién nacidos de riesgo. Comparar los resultados con los de la población de raza blanca. Dar recomendaciones a la embarazada sobre exposición solar, ingesta de VD y necesidad o no de suplementación con VD.

Hipótesis de estudio. Las mujeres inmigrantes subsaharianas de nuestro entorno tienen, debido a la hiperpigmentación cutánea relativa y sus hábitos sociales, una elevada probabilidad de padecer déficit de VD. Los recién nacidos hijos de estas madres presentan alteraciones en el metabolismo fosfocálcico y mayor incidencia de bajo peso al nacer. El estatus de reservas de VD es más bajo que en la población de raza blanca y, por tanto, las necesidades de suplementación son mayores.

Material y métodos. Estudio transversal de prevalencia. Lugar de estudio: 2 comarcas costeras de Cataluña (latitud 40°N). Incluye 35 embarazadas de raza negra escogidas al azar (y sus hijos recién nacidos). Desde mayo de 1998 a abril de 2001. Análisis de Ca, P, F. Alcalinas, PTH, 25OHVD, 1-25 (OH)2VD en sangre materna en tercer trimestre y sangre de cordón al nacimiento. Valoración por la historia clínica de la presencia de enfermedades previas y la toma de suplementos farmacológicos recibidos. No se interviene sobre las recomendaciones dadas habitualmente a la embarazada. Se comparan los resultados con los de un estudio simultáneo en 245 pacientes de raza blanca y sus hijos recién nacidos.

Criterios de inclusión. Mujeres inmigrantes subsaharianas que siguen sus controles gestacionales en uno de nuestros 2 hospitales comarcales. Raza negra.

Criterios de exclusión. Mujeres que padezcan enfermedades crónicas o que reciban fármacos que puedan alterar las reservas de la VD.

Conclusiones. Un porcentaje muy alto de las mujeres de raza negra estudiadas (77,14%) presentan déficit moderado o

importante de VD. Estos resultados superan ampliamente los obtenidos en raza blanca (29,83%) ya de por sí elevados. La probabilidad de presentar déficit es mayor a lo largo del 2º trimestre del año (100%, 35/35 en rango de déficit). Este patrón es del todo superponible al de la raza blanca aunque en porcentajes aun mayores que en ésta (45,45% en rango de déficit). Los mejores resultados en cuanto a reservas de VD se obtienen en 3º trimestre del año y aún así, en éste encontramos un 44,44% de déficit. En vista de los resultados anteriores creemos indicado suplementar con vitamina D oral a todas las gestantes de raza negra de nuestro entorno en cualquier época del año.

P-50

COMPOSICIÓN CORPORAL E ÍNDICES DE ADIPOSIDAD CENTRAL EN NIÑAS NO OBESAS CON HISTORIA DE PUBARQUIA PRECOZ: RELACIÓN CON LOS NIVELES DE INSULINA Y ANDRÓGENOS DESDE EL PERÍODO PREPUBERAL HASTA LA ADOLESCENCIA

M.V. Marcos, L. Ibáñez, A. Ferrer, C. Sánchez y F. Rodríguez Hierro
Hospital de Terrassa, Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

La pubarquia precoz (PP) en la niña se asocia a hiperinsulinismo y dislipemia de inicio prepupal, y a hiperandrogenismo ovárico y disfunción ovulatoria en la adolescencia, especialmente si existen antecedentes de un peso bajo al nacer. Se desconoce si las niñas con PP tienen un patrón de distribución de la masa grasa corporal distinto al de las niñas normales, y si esta distribución presenta una correlación con el grado de hiperinsulinismo e hiperandrogenismo que presentan estas pacientes.

Hemos estudiado la composición corporal mediante absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) en 67 niñas con PP (edad: 6,0-18,0 años) y en 65 controles de edad, estadio puberal, e IMC similar, incluyendo la medición de la masa grasa corporal total, grasa abdominal, grasa truncal, y masa magra (en Kg y %).

En pacientes y controles se recogieron el peso al nacer y la edad gestacional y se midió la circunferencia de cintura, de cadera, y la relación cintura/cadera, así como las cifras basales de glucosa, insulina, perfil lipídico, testosterona, y sex hormone-binding globulin (SHBG). En las niñas con PP se realizó además un test de tolerancia oral a la glucosa estándar (TTOG).

Las niñas con PP, comparadas con las niñas control, presentaron valores superiores de masa grasa corporal total, una mayor circunferencia de cintura (diferencias, promedio \pm ES: $3,3 \pm 0,7$ Kg, $p = 0,001$, y $4,3 \pm 0,8$ cm, $p < 0,0005$, respectivamente), y un mayor porcentaje de grasa abdominal y truncal (diferencias, $5,7 \pm 0,7\%$ y $5,9 \pm 1,0\%$, respectivamente; $p < 0,0005$). En PP y en controles, las proporciones de masa grasa abdominal y truncal (índices de adiposidad central), se relacionaron positivamente con las cifras de insulina basales, el índice de andrógenos libre, y las concentraciones séricas de lípidos, e inversamente con el peso al nacer. En las niñas con PP, los índices de adiposidad central se correlacionaron positivamente con la respuesta de la insulina al TTOG (insulina a los 30 min vs % grasa truncal: $r = 0,46$, $p < 0,0005$).

Conclusión. Las niñas con PP presentan un aumento de la

masa grasa corporal total y de los índices de adiposidad central, aún en ausencia de obesidad; los índices de adiposidad central se correlacionan con el grado de hiperinsulinismo e hiperandrogenismo.

Queda por determinar si el tratamiento combinado con sensibilizantes de la insulina y antiandrógenos es capaz de modificar la distribución y proporción de grasa corporal en estas pacientes.

P-51

EFECTO DE LA INGESTA NEONATAL SOBRE LA EXPRESIÓN DE NEUROPEPTIDOS HIPOTALÁMICOS REGULADORES DE LA INGESTA

M. López, L. Casas, D. Otero, L. Seoane, S. Tovar, M. García, S. Fernández, C. Diéguez y R. Señarís

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, U.S.C.

Los trastornos alimentarios, en humanos y roedores, durante la etapa neonatal pueden provocar alteraciones en la masa corporal del animal adulto. El objetivo de este trabajo ha sido estudiar las alteraciones periféricas (niveles plasmáticos de glucosa y leptina) y centrales (expresión de neuropeptidos hipotalámicos reguladores de la ingesta: AgRP, NPY, MCH y prepro-OX) en dos modelos de nutrición neonatal, uno de ellos de sobrealimentación y otro de déficit alimentario.

La inducción de estos dos modelos se consiguió modificando el tamaño de las camadas. En las primeras 48 horas de vida, las crías de varias madres de ratas Sprague-Dawley eran mezcladas al azar en tres grupos: 1) camadas pequeñas (4-5 crías, sobrealimentación neonatal), 2) camadas normales (12 crías, tasa de ingesta neonatal normal) y 3) camadas grandes (20-24 crías, infraalimentación neonatal). La masa y la longitud de los animales se monitorizó durante el tiempo de duración del experimento (2 meses), la ingesta se midió en la etapa adulta (día 29 a día 59). La determinación de la glucemia se llevó a cabo mediante un método colorimétrico, los niveles de leptina se midieron mediante radioinmunoensayo y la expresión de AgRP, NPY, MCH y prepro-OX en el hipotálamo se midió mediante hibridación *in situ* utilizando oligonucleótidos complementarios antisentido.

Los resultados obtenidos muestran que el modelo de sobrealimentación neonatal mostraba características típicas de la obesidad: aumento de la masa corporal, mayor masa corporal relativa, hiperfagia e hiperleptinemia. Sin embargo, en este modelo no se detectaron cambios en el contenido de mRNA de ninguno de los neuropeptidos orexigénicos estudiados. En el modelo de déficit alimentario existía una disminución de la masa corporal, y de la masa corporal relativa, y aunque no se detectaron cambios en los niveles de leptina, había un gran incremento en los niveles de AgRP y NPY en el núcleo arcuato del hipotálamo. La expresión de MCH y de prepro-OX en el hipotálamo lateral no mostraba diferencias con respecto al grupo control.

Estos resultados ponen de manifiesto que el establecimiento de los sistemas de regulación de la ingesta ocurre en la etapa neonatal y está influenciado por la tasa de alimento consumida en dicha etapa.

P-52

VALORACIÓN DEL SUEÑO Y DETERMINACIONES

HORMONALES EN LAS DISTINTAS FASES DEL MISMO, EN NIÑOS CON OBESIDAD

A. Oliver*, L. Espinoza*, E. Izal***, C. Tembury*, F. Rubio*, R. Lama**, I. González*, M.A. Molina y R. Gracia*

Servicio de Endocrinología*, Nutrición **y Neurología funcional***. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción. La Obesidad infantil (OI) está aumentando progresivamente en todo el mundo. En el último Congreso de la S. Española sobre Obesidad (SEEDO), el 12,3% de los niños españoles presentan un sobrepeso. Una de las alteraciones que se asocian con la obesidad, es la Apnea (17%), y Parasomnias (50%), con cansancio y somnolencia diurna, que condiciona trastornos en su escolarización.

Desde el punto de vista hormonal, es muy significativo una producción reducida de GH por la hipersecreción de somatostatina, y un hiperinsulinismo reactivo con un aumento de la beta-endorfinas, relacionado con el aumento de grasa corporal.

Material y métodos. Se estudian 14 casos de (OI) con una edad media de 7,8 años. Su media de IMC fue de 26, el I. de Waterloo medio de 157% y el Z score medio e IMC de + 5,6. Se realizó un grupo control (C) en 11 niños con edad media de 8,9 a.. En cada paciente, de ambos grupos, se realizó un estudio polisomnográfico de sueño nocturno con un tiempo de registro medio de 7,5 horas, valorando la arquitectura del sueño, eficacia un tiempo de registro medio de 7,5 horas, valorando la arquitectura del sueño, eficacia y posibles alteraciones intrínsecas (ronquidos, apneas, parasomnias, etc.). Se realizaron 18 determinaciones de GH, y en 5 fases del sueño correspondientes a FASE II, FASE III-IV y REM del primer ciclo y FASE II y REM del 2º y 3º ciclo, se analizaron las beta-endorfinas, somatostatina y cortisol. Se efectuó un test de hipoglucemia insulínica (HI), determinando somatostatina, beta-endorfina (BE) y GH, así como una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con determinación de insulina. Todos estos estudios se compararon entre ambos grupos.

Objetivos. Valorar si en la Obesidad Infantil, se constatan las alteraciones del sueño, las fases y la arquitectura del mismo. Desde el punto de vista hormonal, determinar el porcentaje de hiperinsulinismo e intolerancia a H. de C., la respuesta de la GH a la (HI), y las posibles alteraciones hormonales en las diferentes fases del sueño.

Resultados. EL SUEÑO presentó todas las fases del sueño y su arquitectura estuvo fraccionada, tanto en el grupo control como en el grupo de obesos. La eficacia del sueño (ES) en los obesos fue de un 87% (6,5 horas) y en el control la (ES) de 77% (5,8 h). 12 casos de los 14 de los obesos tuvieron PARASOMNIAS (85%) y en el control en 4 de los 11 casos (36,3%). APNEA DEL SUEÑO se produjo en 2 casos del grupo de obesos, con más de 30 apneas/noche y en ningún caso en el grupo control. La (SOG) mostró un hiperinsulinismo en 10 de los 14 casos del grupo de obesos (71%), con un índice medio de Insulina /glucosa de 0,9; y en 2 casos una intolerancia a H. de C. (14%). La prueba de (HI) dio un valor medio de GH en (O) de 2,19 ng/ml (DS 2,07), y (C) de 8,78 (DS = 4,58) Las (BE) y somatostatina comparadas en (OI) y (C) no significativas.

Conclusiones. 1) La Obesidad Infantil, presenta una arquitectura del sueño fraccionada, posiblemente por las distintas pruebas realizadas, pero contiene todas las fases del sueño.

2) La Eficacia del sueño es aceptable con una media de 6,5 horas. 3) La (OI) presenta PARASOMNIAS en un porcentaje muy significativo (85%). 4) En un 14% en el grupo de obesos se presentó síndrome del Apnea del sueño (SAS). 5) La (OI) presenta hiperinsulinismo en un 71% e intolerancia a H. de C. en un 14%. 6) Los estudios hormonales en las diferentes fases del sueño comparadas con los controles no fueron significativas, así como los estudios basales hormonales.

P-53

LA INHIBICIÓN DE LA SECRECIÓN DE HORMONA DE CRECIMIENTO PRESENTE EN OBESIDAD NO ESTÁ MEDIADA POR LOS ALTOS NIVELES DE LEPTINA. ESTUDIO EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE LEPTINA

F.F. Casanueva*, M. Ozata** y C. Diéguez***

*Sección de endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Departamento de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. **Departamento de Fisiología, Universidad de Santiago de Compostela. ***Department of Endocrinology, Gulhane School of Medicine, Etlik-Ankara, Turkey.

La liberación de la hormona de crecimiento esta regulada por una compleja interacción entre hormonas hipotalámicas y periféricas. Superpuesta en esta regulación; las señales periféricas de metabolitos naturales y de productos metabólicos operan sobre esta regulación para conectar la secreción de GH con la homeostasis metabólica y energética de cada individuo. Por ejemplo la composición corporal determina el patrón de la secreción de GH, la cual está aumentado en estados de malnutrición y aparece inhibida en la obesidad. En relación con este último punto no existe información alguna de por que la secreción de GH está inhibida o bloqueada en estados de exceso de obesidad

La obesidad esta relacionada con altos niveles de leptina en plasma, y se ha estudiado como la leptina participa en la regulación de la secreción de GH a nivel de hipotálamo e hipófisis.

Sin embargo, se ha postulado que la acción inhibitoria de la obesidad sobre la descarga de GH podría estar mediada por el exceso de los niveles de leptina. Únicamente en situaciones excepcionales de casos de obesidad mórbida los niveles de leptina no eran paralelos con la obesidad debido a la existencia de una deficiencia de leptina causada por una mutación puntual en el gen de la leptina. Para profundizar en las causas por las cuales la GH se encuentra bloqueada en la obesidad, en el presente trabajo fueron estudiados pacientes con ambas mutaciones en el gen de la leptina homocigotos y heterocigotos, parejas de controles para ambos sexos y el índice de masa corporal (IMC).

Los estudios fueron realizados en tres paciente homocigotos y cinco pacientes heterocigotos que presentaban mutaciones para el gen de la leptina, y trece sujetos control. En todos los sujetos fue estudiada la estimulación de los niveles basales de leptina y los valores de GH, tras la administración de GHRH y GHRP-6 combinados. Para analizar el efecto de la obesidad y los niveles de leptina, se designaron 5 grupos todos ellos emparejados por el sexo y por obesidad. Los datos obtenidos expresados como número de sujetos (n), niveles de leptina(I) en $\mu\text{g/L}$ y el BMI fueron los siguientes: a) En los sujetos no obesos (n = 5, BMI = $22,1 \pm 0,9$, I = $5 \pm 0,9$). b) pacientes homocigotos (n = 3, BMI = $54,4 \pm 0,2$, I =

$1 \pm 0,2$). c) controles para el grupo de homocigotos (n = 3, BMI = $50,3 \pm 2$, I = $35,0 \pm 6,6$). d) pacientes heterocigotos (n = 5, BMI = $27,0 \pm 1$, I = $2,3 \pm 0,1$) e) control para el grupo de heterocigotos (n = 5, BMI = $24,7 \pm 1,1$, I = $5,7 \pm 1,2$). En estos grupos de parejas, la secreción de GH (pico expresado en $\mu\text{g/L}$) fue a) $86,8 \pm 8,9$; significativamente mayor que b) $9,4 \pm 3,0$ y c) $9,3 \pm 1,0$. En el grupo de heterocigotos se observó la secreción de GH d) $28,68 \pm 4,9$ el cual se vio que era idéntico al de el grupo control de los heterocigotos e) $39,9 \pm 10,4$. Parece que la secreción de GH se encuentra condicionada negativamente por la obesidad e independiente de los niveles de leptina. Para confirmar esta observación, se realizó un análisis de picos de GH que se correlacionaban negativamente con el IMC (R00.68, P = 0,0006) pero no se veían afectados por los niveles de leptina. En conclusión la inhibición de la secreción de GH, la cual es característica en estados de obesidad, es consecuencia de la obesidad y no de los altos niveles de leptina en plasma.

P-54

ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL: UTILIDAD EN EL SEGUIMIENTO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS DURANTE EL TRATAMIENTO

T. Barbosa Cachorro, P. Fiz Sánchez, D. Jiménez Villarreal, S. Raggio Pérez, L. Alonso Caballero, G. Fröhbeck y C. Azcona San Julián

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Pamplona.

Objetivos. Valorar la utilidad y necesidad del análisis de la composición corporal en el seguimiento de niños y adolescentes obesos durante el tratamiento.

Material y métodos. El estudio incluye 29 niños y adolescentes (11 varones y 18 mujeres) afectos de obesidad definida según el índice de masa corporal ($> p90$). La edad media es de 12,6 años (intervalo de confianza (IC), 95%: 19,3-93,9). El análisis de composición corporal se realiza utilizando: impedanciometría (IMP) y pletismografía por desplazamiento de aire mediante los sistemas TBF-410 (Tanita®, Tokyo, Japan) y BOD-POD (Life Measurement Instruments®, California, USA) respectivamente. Dichas mediciones se realizan al diagnóstico y tras un tiempo medio de seguimiento de 12 meses (IC 95%: 10-15). Todos los pacientes recibieron idénticas pautas para modificar sus hábitos de alimentación y se les recomendó la realización de ejercicio físico aeróbico durante tres horas a la semana.

Resultados. El peso y el índice de masa corporal (IMC) muestran una tendencia a normalizarse a expensas de una disminución ($p < 0,05$) en el porcentaje de masa grasa de un 3% y un aumento ($p < 0,01$) en la masa magra de un 2,4%. Así mismo, observamos una asociación entre los valores de masa grasa determinados mediante IMP y BOD-POD, ($r = 0,66$; $p < 0,001$), con una buena concordancia.

Conclusiones. La educación nutricional y el ejercicio físico aeróbico tienen un efecto muy positivo en la normalización del peso e índice de masa corporal en niños y adolescentes afectos de obesidad. Es de especial importancia el análisis de la composición corporal durante el seguimiento de esta patología con el fin de determinar los efectos del tratamiento en los compartimentos grasa y magro. La explicación al pacien-

te de las modificaciones observadas en la composición corporal puede tener efectos positivos en la adhesión al tratamiento. Así se logra una mejor comprensión por parte del paciente, de que la pérdida de peso no es el objetivo sino su normalización a expensas de una mejora en la composición corporal, sin observarse efectos negativos en la masa magra, ni en el crecimiento en longitud.

P-55

EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA INSULÍNICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

E. Colino, B. Lecumberri, M. Revenga, B. F. de Bobadilla, R Barrio y M. Alonso

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Los niños obesos, con mayor riesgo de convertirse en adultos obesos, en la edad adulta están predispuestos a desarrollar el "síndrome metabólico" asociado a insulino-resistencia con incremento del riesgo cardiovascular.

Objetivo. Caracterizar la sensibilidad a la insulina en un grupo de niños y adolescentes caucásicos e hispanos con obesidad.

Pacientes y métodos. Estudiamos 46 pacientes con una edad media de 12,6 años (6,2 a 16,9), 14 (30,4%) de ellos im-púberes; del grupo total 18 (39,1%) eran varones. Cinco pacientes eran hispanos (10,9%). Valoramos el peso (Kg), la talla (m), el IMC (Kg/m²) (media \pm DS), el estadio puberal (Tanner) y presencia de acantosis nigricans. Definimos obesidad con un IMC \geq 2DS. Se evaluó el metabolismo lipídico (colesterol, HDL, LDL y triglicéridos) y se realizó un test de tolerancia oral a la glucosa (TOG) para la valoración de la alteración del metabolismo hidrocarbonado utilizando los criterios de la ADA de 1997. La sensibilidad a la insulina fue valorada mediante la insulinemia basal y el índice glucemia (mg/dl)/ insulinemia (μ U/ml). La insulino-resistencia fue valorada mediante HOMA [glucosa ayunas (mmol/l) x insulina ayunas (μ U/ml)/22,5].

Resultados.

	N = 46	Valor normal
IMC (SDS) (Kg/m ²)	3,99 (\pm 1,44)	
Glucemia basal _{media} (mg/dl)	89 (\pm 6)	
Insulinemia basal _{media} (μ U/ml)	13,2 (\pm 10,39)	< 12,2
Índice glucosa/insulina (mg/10 ⁻⁴ U)	9,2 (\pm 4,5)	> 7
HOMAR	2,9	< 2

El 80% de los hispanos presentaban datos llamativos de insulino-resistencia frente al 31% en la población caucásica. No existía diferencia significativa entre el IMC de los hispanos (27,38 \pm 1,78) y el de los caucásicos (28,97 \pm 4,81). De los 17 pacientes con datos de insulino-resistencia el 59% eran mujeres y el 100% eran púberes. No existía diferencia significativa

en el IMC entre los insulino-resistentes y los no insulino-resistentes. En todos los pacientes la respuesta a la TOG fue normal.

Conclusiones. 1) Los sujetos obesos y púberes pueden producir significativamente más insulina lo que indicaría la existencia de insulino-resistencia. 2) La insulino-resistencia es más frecuente en nuestra población hispana obesa.

El estudio de la insulino-resistencia debe formar parte de la valoración inicial de los niños y adolescentes con sobrepeso.

P-56

PERFIL DE LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS CON HIPERTRANSAMINASEMIA

L. Blasco González*, P. Pérez Yuste*, J. Haro Juliá**, R. Alpera Lacruz* y A. Plasencia*

*Endocrinología Pediátrica Hospitales de Sagunto y Clínico (Valencia) y Villajoyosa (Alicante). **Gastroenterología Pediátrica H. de Sagunto (Valencia).

Objetivo. Conocer las características clínico-metabólicas de los niños y adolescentes obesos con hipertransaminasemia.

Material y métodos. Estudio observacional prospectivo realizado durante el año 2001. A los obesos con hipertransaminasemia (Grupo 1) además de las exploraciones clínicas y complementarias habituales, se les realiza: serología de virus hepatotrópos, estudio autoinmunitario, medición de cobre, ceruloplasmina y α 1antitripsina y ecografía abdominal, para descartar patología hepática intrínseca; así como test de sobrecarga oral de glucosa (TTOG), con medición simultánea de glucosa e insulina y cálculo del valor del área bajo la curva e índices de sensibilidad a la insulina (ISI): HOMA y WB-SI. Los resultados se comparan con los obtenidos en un grupo de obesos sin hipertransaminasemia (Grupo 2). *Método estadístico:* análisis descriptivo, ANOVA y test de χ^2 .

Resultados: Se detectaron 11 niños con hipertransaminasemia sin causa aparente salvo la obesidad. La ecografía hepática fue normal en 5, se demostró hepatomegalia en 2 y signos de esteatosis en el resto. Las características clínicas de los niños de ambos grupos quedan reflejadas en la tabla. Aunque las diferencias entre grupos no fueron significativas, la duración, el grado de obesidad y la frecuencia de acantosis nigricans y de varones, fueron superiores en el Grupo 1. El patrón de distribución del tejido adiposo (I. Centralidad, cociente cintura/cadera) fue similar en ambos grupos. La frecuencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz (ECV), dislipemia (DISLI), diabetes 2 (D2) y obesidad (OB), fue superior en los niños del grupo 1, sin embargo la diferencia sólo fue significativa en relación a la ECV (véase tabla a pie de página). No se demostraron diferencias significativas en el valor de los ISI y tampoco en el del área bajo la curva de glucemia e insulinemia, aunque si existía

	Edad (años)	Sexo	Duración obesidad	Anigricans (Si/no)	Antecedentes familiares	%IMC > 160 < 200%
Grupo 1 (n = 11)	12,02 \pm 1,99	3M/8V (27%/73%)	7,11 \pm 3,72	6/5 (54%/45%)	ECV = 45% * DISLI = 36% D 2 = 64% OB = 73%	5/11 (45%)
Grupo 2 (n = 47)	10,81 \pm 2,53	28M/19V (60%/40%)	6,22 \pm 3,51	14/33 (30%/70%)	ECV = 23% DISLI = 21% D2 = 49% OB = 70%	14/47 (30%)
	NS	P = 0,05	NS	NS	* P < 0,05	NS

una respuesta de insulina a los 60 minutos, significativamente superior en los niños del grupo 1.

Conclusión. Basándonos en los resultados obtenidos podemos decir que, aunque no existe un perfil clínico-metabólico característico de los niños obesos con hipertransaminasemia, como regla general, este problema suele afectar más a menudo a varones con grados intensos de obesidad, que frecuentemente presentan manifestaciones clínicas y antecedentes familiares de enfermedades asociadas a insulinoresistencia. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas en la sensibilidad a la insulina entre obesos con y sin hipertransaminasemia.

P-57 EPILOITIS: COMPLICACIÓN INFRECUENTE DE LA OBESIDAD

S. Bernal, E. Jiménez y M.A. Delgado

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Introducción. La obesidad constituye un problema creciente en la infancia. Una complicación inusual es la torsión del epiplón mayor o epiploítis, que ocasiona un cuadro clínico de abdomen agudo, a menudo quirúrgico. El síntoma principal es el dolor en fosa ilíaca derecha, pudiéndose acompañar de náuseas, febrícula y leucocitosis moderada. Como factor predisponente actúa la obesidad, ya que el tamaño del epiplón guarda relación con el contenido de la grasa que contiene, siendo ésta más abundante en obesos, y por tanto existiendo mayor probabilidad de patología a este nivel. Es más frecuente en varones, y se ha descrito en el Síndrome de Prader- Willi.

Caso clínico. Niño de 6 años y 4 meses de edad sin antecedentes personales ni familiares de interés, que presenta dolor abdominal, más localizado en fosa ilíaca derecha, de 24 horas de evolución. La exploración muestra defensa abdominal con signos de irritación peritoneal, apreciándose además obesidad generalizada. Peso: 41 Kg (> P 97). Talla 123 cm (P 90). I.N: 177,3%. I.M.C: 27,1%. Exámenes complementarios: Sistemáticos de sangre y orina normales, a excepción de leucocitosis moderada y neutrofilia en el hemograma. Ecografía abdominal: existencia de líquido libre a nivel de fondo de saco rectovesical. TAC abdominal: aumento de la densidad de la grasa omental en hipocondrio derecho que corresponde a infiltración inflamatoria del epiplón mayor secundaria a epiploítis o proceso isquémico. Adenopatías mesentéricas de carácter reactivo de aproximadamente 1,2 cm de tamaño. Presencia de líquido libre en fosa ilíaca derecha y espacio rectovesical. Evolución: Favorable con tratamiento conservador. Modificación de los hábitos dietéticos y ejercicio físico reglado como tratamiento de la obesidad.

P-58 OSTEOGENESIS IMPERFECTA (OI) TYPE III: PAMIDRONATE INFUSION IN A 5 -MONTHS- OLD GIRL

J. Sales Marques* and F. Valente**

Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, **Serviço

de Ortopedia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Portugal.

Introduction. Type III OI is the most severe form in children surviving the neonatal period, with multiple fractures. Horacio Plotkin et al (2000) published good results using pamidronate infusion in patients under the age of 3 years.

Patient. We present an 11 -months- old girl with Type III OI (bilateral femoral fractures and blue sclerae) diagnosed in the neonatal period.

Methods. At 5 months of age, pamidronate infusion was administered in cycles of 3 days and repeated every 6 weeks. The daily dose was 0.5 mg/Kg. Before infusion, 24 hours urine calcium and phosphorus, blood hemogram, sedimentation rate, glucose, urea, creatinine, TGO, TGP, total protein, ionogram, alkaline phosphatase, calcium, phosphorus and parathormone were determined. Vitamine D -800 U and oral calcium- 250 mg were given before pamidronate infusion.

Results. After 4 cycles (6 months) of treatment, no fractures and side effects were registered. The bone density increased. The blood phosphorus decreased from 7.2 mg/dl to 5.9 mg/dl. Alkaline phosphatase reduced from 333 U/L to 223U/L. Parathormone increased from 18.77 pg/L to 42 pg/L. Urine calcium increased from 2.70 mg/d to 56 mg/d. Urine phosphorus increased from 0.02 g/d to 0.2 g/d.

Conclusions. Pamidronate is a new therapeutic agent of OI. Is clinical safe with easy administration, efficacy and no side effects. It is possible to use in the early stage of life.

P-59 TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO INTRAVENOSO EN NIÑOS CON OSTEOGENESIS IMPERFECTA. ESTUDIO PRELIMINAR

P. Gutiérrez, M.A. Donoso, F. Jiménez, J.I. Parra, A. Aparicio y M. Garzón

Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Introducción. La Osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad producida por diferentes alteraciones del colágeno que conllevan una fragilidad ósea aumentada. Clínicamente se divide en 4 tipos (Sillence, 1979). Los hallazgos clínicos más frecuentes son: huesos frágiles con fracturas de repetición, dolor óseo crónico, dentinogénesis imperfecta, escleróticas azules y deformidades esqueléticas que condicionan una limitación funcional en la vida diaria. Recientemente Glorieux ha descrito un 5º grupo. Los Bifosfonatos (entre ellos el Pamidronato) son unos potentes inhibidores de la reabsorción ósea. Basándonos en estudios realizados por F.F Glorieux y H. Plotkin, ya publicados, administramos Pamidronato Disódico intravenoso(IV) a niños con OI (bajo consentimiento informado).

Material y métodos. Estudio abierto prospectivo iniciado en 01/2000, en ciclos, con intervalos y dosis (según la edad), en perfusión continua durante 5 horas y 3 días consecutivos, para confirmar la hipótesis de que esta medicación: 1) Aumenta la masa ósea; 2) Reduce el dolor crónico; 3) Reduce el nivel global de invalidez; 4) Reduce la actividad de la enfermedad; 5) No hay aceleración de la edad ósea (Eo). Mostramos los datos obtenidos hasta el momento en nueve pacientes. A todos se les realiza una evaluación antropométrica; calcio, fósforo, creatinina en orina de 24 horas; Osteocalcina, como marcador de reabsorción ósea, parathormona,

perfil bioquímico y hemograma en cada ciclo; densitometría ósea al inicio y cada 6 meses. Así mismo, se determina calcio jónico antes y después de la infusión de Pamidronato (los tres días) y Eo cada 12 meses. Durante el tratamiento se dan suplementos de calcio y vitamina D y en aquellos niños con escasa ingesta de calcio en la dieta, se suplementa esta, entre los ciclos. Se efectúa una evaluación del desarrollo motor según una escala de movilidad.

Resultados. Los efectos observados en los nueve pacientes son: 1) *Cambios bioquímicos:* disminución transitoria de la calciuria con descenso de la calcemia. Disminución de la fosfatasa alcalina con normalización a lo largo del tratamiento; 2) *Cambios radiológicos:* aparición de líneas de mayor densidad bajo el cartílago de crecimiento, con espacio regulares entre ellas que corresponden a los intervalos interciclos (lo que demuestra el crecimiento continuo del hueso durante la terapia); 3) *Aumento de la densidad mineral ósea;* 4) *Efectos sobre el crecimiento:* No aceleración de la Eo; 5) *Resultados clínicos:* a) Disminución del dolor óseo crónico; b) Mejoría de la deambulacion; c) Disminución del número de fracturas y aplastamientos vertebrales; d) Mejoría de la calidad de vida; 6) *Disminución del número de ingresos. Efectos secundarios:* Fiebre y dolor muscular semejando un cuadro gripal al 2º día del 1º ciclo (7 niños), una hipocalcemia asintomática, diarrea autolimitada en el 1º ciclo (2 niños). No se han observado alteraciones hematológicas.

Conclusiones. La administración de Bifosfonatos IV (Pamidronato) en niños con OI: 1) *Mejora la calidad de vida* (disminución del nº de fracturas, disminución del dolor con aumento de la funcionalidad). 2) *Disminuye el nº de ingresos* (fracturas) con mejora del coste-beneficio 3) *Mejora el crecimiento* sin que se acelere la Eo.

P-60 TRATAMIENTO CON ALENDRONATO EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS JUVENIL

E. Barrios*, I. Rodríguez*, J.M. Rial*, V. García Nieto**
y A. Callejón*

Hospital Ntra. Sra. de Candelaria. Unidades de Endocrinología y Nefrología Pediátricas.

Introducción. Se analiza la evolución de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes pediátricos diagnosticados de osteoporosis de diversa etiología, que recibieron tratamiento con alendronato.

Material. Se estudiaron 16 pacientes (P) (14 V; 15,6 ± 1,65 años; 2 M; 16,2 ± 0,3 años) diagnosticados de osteoporosis juvenil (Z-DMO < -2,5), excepto uno de osteopenia (Z-DMO = -2,15), incluido por presentar fracturas múltiples. Los diagnósticos eran los siguientes: hipercalciuria idiopática (n = 5), osteoporosis idiopática (n = 4), tratamiento con anticonvulsivantes (n = 3), displasia ósea (n = 2), síndrome de Turner (n = 1) y anorexia nerviosa (n = 1). Se estudió así mismo un grupo control (C) constituido por 50 niños sanos (37 V; 10,2 ± 2,8 años; 13 M; 10,8 ± 2,9 años).

Métodos. Se determinaron antes y después del tratamiento con alendronato (10 mg/día; tiempo de tratamiento: 2,72 ± 2,27 años) los siguientes datos: parámetros auxológicos (peso, talla, índice de masa corporal (IMC)), parámetros de remodelado óseo (osteocalcina, fosfatasa ácida tartrato-resis-

tente (FATR), cociente desoxipiridinolina/creatinina), otros parámetros bioquímicos (calciuria, PTH intacta, calcitriol) y DMO (densitómetro Hologic QDR-4500W, DEXA).

Resultados. Un paciente abandonó el tratamiento antes del año por intolerancia. En otros tres incluidos en el estudio, no se dispone aún de los estudios posteriores. La Z-DMO de P previa al tratamiento fue inferior a la de C (0,63 ± 0,07 vs. 0,76 ± 0,16; p < 0,01). En los 12 pacientes de los que se dispone de seguimiento, el valor de Z-DMO tras tratamiento con alendronato fue superior al inicial (0,78 ± 0,56 vs. 0,63 ± 0,07; p < 0,01). En 9 de ellos, el incremento de DMO fue superior o igual al 5% y en los tres restantes igual o inferior al 3%.

La PTH intacta fue superior en P con respecto a C antes del tratamiento (29,95 ± 13,19 vs. 19,03 ± 6,08; p < 0,01). No se encontraron diferencias significativas en el resto de los parámetros estudiados, entre ambos grupos.

El incremento obtenido en el Z-DMO se correlacionó positivamente con el incremento de talla (r = 0,76; p = 0,017) pero no con el incremento del IMC (r = 0,264; p = 0,493). No se registraron efectos secundarios importantes salvo intolerancia digestiva (n = 1) y enuresis nocturna (n = 1).

Conclusiones. El tratamiento con alendronato es útil en pacientes con osteoporosis juvenil. No se observaron efectos secundarios importantes. Es necesario conocer la razón por la que algunos pacientes son resistentes a dicho fármaco.

P-61 USO COMBINADO DE HORMONA DE CRECIMIENTO Y PAMIDRONATO EN LA FORMA SEVERA DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: EVOLUCIÓN PROLONGADA DE 3 CASOS

J.I. Labarza Aizpún, M. Ruiz Echarri, E. Mayayo y A. Ferrández Longás

Unidad Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno de la síntesis de colágeno tipo I que presenta osteoporosis y fragilidad ósea. La forma severa (tipo III) se caracteriza por fracturas de repetición, osteoporosis severa, dolor crónico, deformidades progresivas e incapacidad funcional; su tratamiento es multidisciplinar. Se presenta la evolución prolongada de tres pacientes con OI severa tratados con hGH (0,5-1 UI/kg/semana) y bifosfonato tipo pamidronato disódico (PMD) durante 2,5 años. Esta modalidad terapéutica no ha sido comunicada en la literatura.

Caso 1. Varón de 12,5 años con diagnóstico clínico y radiológico de OI severa, múltiples fracturas, deformidades severas con imposibilidad de bipedestación y dolor crónico. A los 8,8 años inicia tratamiento con rhGH y a los 10,2 años se asocia tratamiento con ciclos cuatrimestrales de PMD (0,5-1 mg/kg/día, 3 días). El tratamiento se ha asociado con una disminución en el número de fracturas, desaparición de los dolores y ganancia de masa ósea.

	Pre-tto	GH-0	GH-1 año	GH+PMD	GH+PMD
Edad (años)	7,2	8,8	9,8	11,2	11,8
DEXA lumbar					
CMO (g)		3,93	5,39	13,63	
DMO (g/cm ²)		0,368	0,364	0,546	
SDS		-3,7	-3,67	-2,15	
Área vertebral (cm ²)		10,67	14,8	24,95	
Cortical (SDS)	-0,5	0,2	1,25	2,5	-1,6
Diámetro (SDS)	-1,9	-2,8	-2,9	-2,0	-1,9
Fracturas/año	7		4	1	no fracturas
CMO: contenido mineral óseo. DMO: densidad mineral ósea. GH-0: inicio GH					

Caso 2. Mujer de 3 años de edad con diagnóstico clínico, radiológico y bioquímico de OI severa. A los 3 meses inicia tratamiento con rhGH y a los 8 meses se asocia PMD en ciclos bimestrales (0,25-0,5 mg/kg/día, 3 días). Intervenido de clavo endomedular de fémures y tibias a los 2 años. El tratamiento ha permitido disminuir la incidencia de fracturas, ganar masa ósea y que en la actualidad tenga bipedestación y deambulación con apoyo.

	Pre-tratamiento	GH+PMD
Edad	2 meses	2,2 años
Cortical (SDS)	-6,2	0,5
Diámetro (SDS)	-2,8	-1,1
DEXA lumbar		
DMO (g/cm ²)		0,342
SDS		-4,5*
*Estándares de Viña et al		

Caso 3. Mujer de 2 años y 7 meses de edad con diagnóstico clínico, radiológico y bioquímico de OI severa. A los 5 meses inicia tratamiento con PMD en ciclos bimestrales (0,25-0,5 mg/kg/día, 3 días) y se asocia rhGH a los 8 meses. El tratamiento ha permitido que la paciente tenga crecimiento normal, ausencia de fracturas, ganancia de masa ósea, ausencia de dolores, deambulación autónoma completa y régimen de vida acorde a su edad. Masa ósea a la edad de 2 años: Cortical (SDS): -1,1; Diámetro (SDS): 0,2; DEXA lumbar: DMO: 0,503 grs/cm² y Z-score: 1,5.

Conclusión. El tratamiento combinado (GH más PMD) en la forma severa de OI se asocia con una mejor calidad de vida, ganancia de masa ósea, disminución del número de fracturas y mejoría de la función motora. Se requieren más estudios y de evolución más prolongada para confirmar esta esperanzadora observación.

P-62

HIPOPARATIROIDISMO CONGÉNITO. SÍNDROME DE CATCH-22

E. Gastaldo Simeón, S. Ferrando Monleón y A. Sanchís
Secciones de Endocrinología, Nefrología y Dismorfología Pediátrica
Hospital de La Ribera; Alzira. Hospital Dr. Peset. Valencia.

El síndrome de CATCH-22, acrónimo formado por las iniciales de cardiopatía, anomalías faciales, hipoplasia del timo, fisura palatina e hipocalcemia por hipoparatiroidismo), incluye un amplio grupo de fenotipos que van desde el S. De George, el síndr. Velocardiofacial hasta el hipoparatiroidismo

aislado y cuya característica común es la microdelección del 22q11.2.

Caso clínico. Niña de 9,5 años que ingresa para estudio por episodios de hematuria macroscópica. No antecedentes familiares de interés. *Antecedentes personales:* Perinatal sin incidencias PN: 2.500 g. *Antecedentes patológicos:* Intervenido a los 2 años de PCA con arco aórtico derecho. Retraso en la aparición de la dentición, caries múltiples. Retraso pondero-estatural hasta los 3 años (consta calcemia y fosforemia normales) Broncoespasmos de repetición. Convulsión atípica a los 8 a que cede sola en domicilio. Lesión dérmica en muslo izquierdo diagnóstica de esclerodermia en tto con cloroquina. Astigmatismo. Hematuria macroscópica dos episodios. *Examen Físico:* p: 29 Kg (p25) T: 129 cm (p10). Facies peculiar con puente nasal ancho y nariz pequeña. Labios finos. Voz gangosa. Abundantes caries. ACR: Normal. Abdomen normal. Lesión dérmica eritematosa -violácea en MMII con disminución del perímetro de la pierna. Pies cabos con Hallux-Valgus. Signo de Trousseau +.

Exploraciones Complementarias: Calcemia: 5,8 mg/dl, Calcio iónico: 1,1. Fosforemia: 8,9 mg/dl, PTH: 17 pg/dl, Calcitriol: 29 pg/ml. Magnesemia, FA, EAB, proteínas totales, Hemograma normales. Hormonas tiroideas normales. Poblaciones linfocitarias (CD3, CD4, CD8, Cd19 normales), Estudio de Complemento (C3, C4, C1 inh) normales. Ecografía renovesical normal. Estudio función renal normal. Ecografía tiroides y paratiroides normal. TAC craneal normal. EEG. Normal. FO: normal. ECG: Discreto alargamiento de Q-T. RX carpo: osteopenia EO: EC. Rx tórax normal. Valoración ORL: incompetencia velopalatina. Estudio citogenético: Microdelección de la región CATH 22 del cromosoma 22.

Tratamiento: Vit D y calcio

Comentarios: Resaltar la importancia del estudio genético en los pacientes con hipoparatiroidismo así como el chequeo de las posibles anomalías asociadas al síndrome CATCH-22. Aunque la situación de hipocalcemia disminuye con la edad, esta puede reaparecer en situaciones de estrés.

P-63

DIAGNÓSTICO, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO DE 9 PACIENTES CON HIPOPARATIROIDISMO

J. Sánchez de Toledo Jr, H. Pallarés, M. Gussinyé, D. Yeste, E. Vicens y A. Carrascosa

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción. El manejo del hipoparatiroidismo es similar al del pseudohipoparatiroidismo. Los suplementos de calcio oral y 1,25 dihidrocolecalciferol son suficientes para regular la concentración sérica de calcio y fosfato. La administración de diuréticos tiazídicos previene el desarrollo de nefropatía.

Objetivo. Valorar la respuesta clínica y analítica de 9 casos de hipoparatiroidismo tratados con 1,25 dihidrocolecalciferol, calcio oral y tiazidas.

Métodos. Se revisaron 9 casos de hipoparatiroidismo (5 niños) con edades al diagnóstico entre 2 y 10 años controlados en la unidad de endocrinología.

Resultados. Entre los 9 pacientes se diagnosticaron 6 hipoparatiroidismos (2 gemelas con Sd. Autoinmune familiar, 2 Sd. Poliglandular autoinmunes tipo I, un caso asociado al Sd. Kearns Sayre y otro a Mielomeningocele) y 3 pseudohi-

poparatiroidismos (2 tipo I y un tipo II). Tres de los casos debutaron con clínica de hipocalcemia: espasmos carpopodales (2) y convulsiones (1), y uno con calcificaciones subcutáneas. Cinco fueron hallazgos de laboratorio. En los tres pseudohipoparatiroidismos la talla se situaba por debajo del percentil 3 y dos pacientes presentaban rasgos somáticos de osteodistrofia hereditaria de Albright. Las pruebas de imagen objetivaron calcificaciones en los ganglios basales en 2 pacientes y hallazgos característicos de enfermedad de Kern Sayre en un paciente. No se encontraron diferencias significativas entre los valores de calcio y fósforo al diagnóstico entre los dos grupos. El nivel de PTH al diagnóstico en los hipoparatiroidismos fue < 10 pg/ml y entre 180-290 pg/ml en los pseudohipoparatiroidismos. La respuesta al tratamiento con 1,25 dihidrocalciferol, calcio oral y dieta pobre en fósforo fue satisfactoria excepto en un caso de pseudohipoparatiroidismo que fue resistente a las dosis estándares.

Conclusiones. A pesar de que el pseudohipoparatiroidismo se controla con dosis de vitamina D y calcio menores a las del hipoparatiroidismo, las variaciones de respuesta obligan a individualizar la pauta.

P-64 **QUISTE PARATIROIDEO. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TUMORACIÓN CERVICAL. PRESENTACIÓN DE UN CASO**

M.A. Molina Rodríguez, L. Espinoza Colindres, I. González Casado, S. Garcimartín Arévalo, G. López Valero y R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción. El quiste paratiroideo es una entidad clínica muy poco frecuente (descritos unos doscientos casos) que debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de tumoración en región anterior del cuello. Su importancia clínica reside en que puede simular nódulos tiroideos y asociarse en un 10% a hiperparatiroidismo e hipercalcemia.

Presentamos el caso de una niña con sospecha clínica inicial de nódulo tiroideo en que la punción por aspiración con aguja fina (PAAF) demostró quiste paratiroideo.

Caso clínico. Niña de 13 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, acude a nuestra consulta con historia de un mes de haberse detectado en forma casual una tumoración en región anterior del cuello, sin progresión del tamaño. No síntomas de disfunción tiroidea ni de compresión local. La exploración física reveló tumoración cervical de aproximadamente 3 cm de diámetro en región paratraqueal derecha. No signos inflamatorios ni adenopatías cervicales.

Hemograma, bioquímica sanguínea y función tiroidea normal.

Anticuerpos antitiroideos negativos.

Ecografía tiroidea: en lóbulo derecho lesión anecoica de 2,8 x 2,7 cm de diámetro anteroposterior y transversal respectivamente de margen nítido y realce acústico posterior. Posterior a ésta existe otra lesión similar de 0,6 x 0,2 cm. Resto de la glándula normal. Gammagrafía tiroidea: lóbulo derecho aumentado de tamaño objetivándose en el mismo una hipocaptación bien circunscrita en su base, correspondiente a for-

mación nodular hipofuncionante. PAAF: punción aspiración de 7 ml de líquido cristalino de nódulo laterocervical derecho con una concentración de PTH en dicho líquido mayor de 2500 pg/ml.

Subsecuentemente se realizó estudio de metabolismo fósforo-calcio en sangre y orina, vitamina D en suero, PTHi y calcio iónico siendo los resultados normales.

Tras la PAAF resolución del quiste y después de 6 meses de seguimiento, la paciente se encuentra asintomática y sin evidencia de recidiva.

Conclusión. El quiste paratiroideo debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las tumoraciones cervicales. El diagnóstico definitivo debe establecerse mediante PAAF con la determinación de PTH en el líquido obtenido siendo una técnica diagnóstica y terapéutica. La extirpación quirúrgica sólo está indicada en caso de recidiva.

P-65 **CAMBIO IN VITRO DE LA POBLACIÓN CELULAR SOMATOTROPA Y EN EL CONTENIDO INTRACELULAR INDIVIDUAL DE GH POR IPAMORELIN (SEGRETAGOGO DE GH) Y GHRH, EN RATAS HEMBRA**

L. Jiménez-Reina, R. Cañete, M.J. de la Torre y G. Bernal

Departamento de Ciencias Morfológicas y Hospital Universitario Reina Sofía. Facultad de Medicina.

Introducción y objetivos. Los secretagogos de hormona de crecimiento (GH) estimulan la liberación de GH a través de un receptor que se expresa en hipotálamo e hipófisis entre otros tejidos. Entre estos secretagogos de GH cabe mencionar a GHRP 6, como uno de los más clásicos y estudiados, e Ipamorelin entre los nuevos secretagogos que estimulan GH pero no otras hormonas hipofisarias. Por otro lado, la población celular somatotropa en la rata es heterogénea (por inmunotinción células densas y células claras) y parece responder a estímulos de forma diferente una subpoblación celular u otra, según los casos.

En este trabajo estudiamos los efectos *in vitro* de secretagogos de GH (Ipamorelin y GHRP 6) o GHRH, sobre la composición de la población somatotropa y el contenido intracelular de GH, en cultivos de células hipofisarias obtenidos de ratas hembras jóvenes que recibieron de forma crónica Ipamorelin, GHRH o suero salino.

Material y métodos. Se administró a ratas hembras de sesenta días, Ipamorelin (100 µg/kg/día; grupo Ipamorelin), GHRH (10 µg/kg/día; grupo GHRH) o suero salino (grupo Salino) durante veintidós días. Tras cuatro horas de la última inyección, los animales se sacrificaron por decapitación y se obtuvieron las adenohipófisis. Se realizó una dispersión enzimática/mecánica y las células se cultivaron en monocapa durante tres días. A continuación se retiró el medio y se trataron los cultivos con Ipamorelin (10^{-8} M), con GHRP 6 (10^{-8} M), con GHRH (10^{-8} M) o medio control durante cuatro horas, para estudiar la liberación de GH mediante radioinmunoensayo y tras fijación de la monocapa e inmunotinción anti-GH determinar la composición celular somatotropa. Algunos de los cultivos monocapa se levantaron con tripsina/colagenasa y se transfirieron a membranas IMMOBILON™ y se trataron asimismo durante cuatro horas con los mismos agentes que en el caso de los cultivos monocapa, pa-

ra finalmente determinar mediante análisis de imagen el contenido intracelular de GH de las membranas inmunoteñidas para GH.

Resultados. En condiciones basales, el porcentaje de células somatotropas *in vitro* fue menor en los cultivos monocapa del grupo Ipamorelin ($P < 0,05$), por disminución en el porcentaje de células GH densas, pero no en el grupo GHRH. El contenido intracelular de GH en condiciones basales fue menor en los grupos Ipamorelin y GHRH que en el grupo salino ($P < 0,05$). En los cultivos monocapa, excepto en algún estímulo con somatostatina, el porcentaje de células somatotropas totales no se modifica por estímulos con Ipamorelin, GHRP 6, GHRH o somatostatina, aunque sí se modifica la proporción de células GH inmunoteñidas densas/claras. El contenido intracelular de GH, individualmente considerado, es menor en los casos de estímulos con somatostatina ($P < 0,05$) que en el basal o tras Ipamorelin, GHRP 6 o GHRH, en los grupos salino e Ipamorelin, pero no en el grupo GHRH.

Conclusiones. El descenso del porcentaje de células somatotropas en el grupo pretratado con Ipamorelin y del contenido intracelular individual de GH en los grupos pretratados con Ipamorelin y GHRH *in vitro*, sugiere la persistencia del efecto estimulador sobre las células somatotropas predeterminado *in vivo*. El porcentaje total de células somatotropas prácticamente no se modifica y parece que las respuestas a estímulos se ajustan por modificaciones en la proporción de células GH densas/claras. En el grupo pretratado con GHRH, pero no en el pretratado con Ipamorelin, la ausencia de modificación en el contenido intracelular de GH, tras diversos estímulos, sugiere la existencia de desensibilización celular somatotropa.

P-66 MECANISMOS DE MODULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE PROLACTINA POR ESTRADIOL E IGF-I

A.I. Arroba, L.M. Frago, J. Argente y J.A. Chowen

Departamento de Endocrinología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid.

Introducción. El factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) y los estrógenos, interactúan en el control de la producción de prolactina (PRL) en las células lactotropas antehipofisarias. Dicha interacción puede efectuarse a través de los receptores de ambos y/o mediante activación de cascadas intracelulares, dado que en algunos tejidos el IGF-I puede activar el receptor de estrógenos, y viceversa.

Objetivo. Investigar el efecto de los estrógenos e IGF-I sobre la producción de prolactina y sus mecanismos de acción. **Diseño experimental:** Se emplearon cultivos celulares de línea hipofisaria GH3, estimulados con estradiol (10 nM) o IGF-I (10 ng/ml), en presencia o ausencia del péptido bloqueante para el receptor de IGF-I, JB1 (0,5 mcg/ml), o de Tamoxifen, un inhibidor competitivo del receptor de estrógenos. Tras la recogida de las células, se extrajo el contenido proteico total. Mediante inmuno-westernblot se detectó la PRL, cuantificándose posteriormente las bandas, que se normalizaron frente a la proteína total.

Resultados. El estradiol aumentó significativamente la expresión de PRL, mientras que el IGF-I la inhibió. La adminis-

tración conjunta de IGF-I y estradiol no produjo ningún efecto sobre los niveles control de PRL. El estímulo con IGF-I sobre cultivo celular incubado con JB1, bloqueó la acción de IGF-I sobre la expresión de PRL; sin embargo, el JB1 no bloqueó el efecto producido por el estradiol. El Tamoxifen, que actúa como bloqueante del receptor de estrógenos, inhibió el efecto del estradiol sobre la expresión de PRL, no afectando la acción de IGF-I.

Conclusiones. 1) El estradiol estimula la expresión de prolactina, mientras que el IGF-I la inhibe; 2) Su administración conjunta no modifica la expresión de prolactina; 3) Los efectos parecen dirigirse a sus propios receptores, sugiriendo que interactúan en la misma cascada intracelular.

P-67 PORCENTAJE DE PASO DE LA LEPTINA A TRAVÉS DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA DURANTE LA GESTACIÓN

M.C. García, M. López, I. Casas, C. Diéguez y R. Señarís

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, U.S.C. Madrid.

La leptina es una hormona secretada principalmente aunque no de forma exclusiva por el tejido adiposo, que regula la ingesta y el gasto energético. La posible función de los niveles elevados de leptina durante la gestación todavía es desconocida, pero resulta paradójico que la elevada concentración de leptina en el plasma materno no esté asociada con una disminución de la ingesta, y refleja que la gestación podría ser un estado en el que se presenta una resistencia hipotalámica a la leptina. Nuestro grupo ha demostrado que la disminución de la sensibilidad a esta hormona durante este período se debía, al menos en parte, a una disminución en los niveles de la forma larga biológicamente activa del receptor de leptina (Ob-Rb). Por ello, el objetivo de este trabajo fue evaluar si esta resistencia era también debida a una saturación en el transporte de la leptina a través de la barrera sangre/LCR. Para ello se comparó la proporción de leptina en líquido cefalorraquídeo (LCR)/suero en ratas hembra Sprague-Dawley no gestantes (NP) y ratas en los días 18-19 de gestación (P). Los líquidos cefalorraquídeos se obtuvieron, bajo anestesia con ketamina (4 mg/kg de peso), insertando una palomilla de calibre 23 directamente en la cisterna magna. Además de las muestras de LCR, se extrajeron muestras de sangre por punción cardíaca para la determinación de los niveles de leptina mediante RIA (Linco Research, St Charles, MO). Nuestros resultados demuestran una significativa disminución de la proporción de leptina en LCR/suero en ratas gestantes con respecto a ratas no gestantes (NP: $4,10 \pm 0,45$ vs P: $2,25 \pm 0,57$; $p < 0,01$). Esto sugiere que durante la gestación se produce una saturación del transporte de leptina al cerebro, que junto con la reducción en la expresión de la forma larga de su receptor contribuiría a generar un estado de resistencia a esta hormona.

P-68 EFECTO DEL ESTADO TIROIDEO Y ESTEROIDES GONADALES SOBRE LOS NIVELES DE GHRELIN

S.A. Tovar, E. Caminos, L.M. Seoane, F.F. Casanueva* y C. Diéguez

Departamento de Fisiología, *Departamento de Medicina. Facultad de

Medicina. Santiago de Compostela.

Ghrelin, el ligando endógeno para los receptores de secretagogos de GH se identificó por primera vez en estómago, y posteriormente se ha encontrado en otros tejidos como hipotálamo, hipófisis, riñón testículo y ovario.

Se ha visto que Ghrelin está implicado tanto en la regulación de la secreción de GH como en el control de la ingesta a través de la modulación del balance energético.

Objetivos. Determinar las implicaciones fisiológicas de Ghrelin en la regulación del balance energético asociado al estado tiroideo y el efecto de los esteroides gonadales.

Material y métodos. Ratas macho y hembra *Sprague-Dawley* adultas. Se utilizaron dos grupos, ratas macho y hembra que fueron sometidas a orquidectomía, ratas macho hipertiroides (tratadas con t4), hipotiroides (Aminotriazol) y eutiroides.

Las muestras fueron obtenidas a través de sangre troncal por decapitación, y analizadas mediante RIA.

La expresión del ARNm de Ghrelin fue analizada mediante Northern-blott en estómago.

Resultados. Se observó que en el grupo de ratas *hipotiroides* los niveles plasmáticos de Ghrelin se elevan ($124,2 \pm 11,04$ vs $262 \pm 39,3$ ng/ml; **p < 0,01). En ratas *hipertiroides* por el contrario se produce una disminución de los niveles plasmáticos de Ghrelin ($75,64 \pm 6,05$ vs $124,2 \pm 11,04$ ng/ml; **p < 0,01).

La medida de la expresión de ARNm en estómago muestra que los niveles del gen se elevan de forma significativa en ratas hipotiroides.

Las hembras *ovariectomizadas* presentan una disminución de los niveles plasmáticos de Ghrelin con respecto a los controles ($87,6 \pm 14,4$ vs $149,9 \pm 9,6$; ng/ml; **p < 0,01). En los machos la *gonadectomía* disminuye los niveles plasmáticos de Ghrelin ($120,3 \pm 8,04$ vs $85,9 \pm 5,8$; ng/ml; **p < 0,01).

Conclusión. Los niveles plasmáticos de Ghrelin están regulados por otros tejidos como ovario y testículo. Además esta hormona representaría una respuesta de adaptación a variaciones en el eje hipotálamo-hipófiso-tiroides.

P-69

VARIACIONES DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE GHRELIN EN EL TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES Y EN RATAS DEFICIENTES DE GH

L.M. Seoane, E. Caminos, S.A. Tovar, F.F. Casanueva* y C. Diéguez
Departamento de Fisiología, *Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Santiago de Compostela.

La identificación y aislamiento de Ghrelin, el ligando endógeno para el receptor de secretagogos de GH ha supuesto un gran avance en la regulación de la secreción de GH. El estómago es el órgano donde se sintetiza principalmente este péptido, aunque se ha demostrado su presencia en otros tejidos. La presencia del receptor para secretagogos de GH en distintas zonas cerebrales nos puede mostrar una clara relación entre hipotálamo, hipófisis y estómago. Este péptido tiene una gran acción estimuladora sobre la secreción de GH.

Objetivo. Determinar el efecto de los glucocorticoides sobre los niveles de Ghrelin. Determinar los niveles plasmáticos de Ghrelin en ratas deficientes en GH.

Material y métodos. Ratas macho *Sprague-Dawley* adul-

tas, en el tratamiento *dosis-respuesta*, se administró dexametasona a dosis de: 40, 10 y 2,5 µg/Kg intraperitonealmente durante 1 semana. En el tratamiento *tiempo-respuesta* se administró el glucocorticoides a una dosis de 40 µg/Kg a tres tiempos distintos (24 y 72 horas, 1 semana). Se midieron los niveles plasmáticos de Ghrelin y de ARNm en estómago, en ratas deficientes en GH (*dwarf*) y a un grupo de estas se le sometió a tratamiento con GH durante 4 días. Los niveles plasmáticos de Ghrelin fueron analizados por RIA y el análisis de la expresión de ARNm de Ghrelin mediante Northern-blott.

Resultados. Se observó como a medida que aumentamos la dosis de glucocorticoides los niveles de ARNm de Ghrelin se incrementan de forma proporcional. Por el contrario los niveles plasmáticos de Ghrelin disminuyen a medida que aumentamos la dosis siendo significativa la disminución a una dosis de 40 µg/Kg ($124,3 \pm 15,2$ vs $85,76 \pm 7,45$ ng/ml; *p < 0,05). Se veía como al aumentar el tiempo de tratamiento aumentaban los niveles de ARNm siendo el aumento a una semana de un 76% con respecto al control. El grupo de ratas enanas presenta unos niveles plasmáticos de Ghrelin inferiores significativamente respecto al grupo control ($124,98 \pm 12,12$ vs $81,27 \pm 7,4$ ng/ml; **p < 0,01), en el grupo de ratas enanas al que se le administra GH se produce un incremento de los niveles plasmáticos de Ghrelin que no es significativo respecto al grupo control. Los niveles de ARNm de Ghrelin en estómago disminuyeron en un 34% en el caso de las ratas enanas con respecto a los controles mientras que la disminución en las ratas enanas tratadas con GH fue de un 47%.

Conclusión. Los niveles plasmáticos de Ghrelin están regulados por GC, aunque estos cambios no parecen ser debidos a alteraciones en los niveles de ARNm en estómago. Los niveles de Ghrelin están regulados de manera importante por GH, cuando existe deficiencia de esta hormona se produce una acusada disminución tanto de niveles plasmáticos como de ARNm estomacal.

P-70

GDNF ES CAPAZ DE REGULAR LA EXPRESIÓN DE GENES EN CÉLULAS ADENOHIPOFISARIAS

C.A. Cañibano, R. Llovo, C. Diéguez y C.V. Álvarez
Laboratorios Ramón Domínguez. Departamento de Fisiología. Santiago de Compostela.

Introducción. GDNF es un Factor Neurotrófico Derivado de la Glía, que pertenece a la familia de ligandos TGFβ. Como él otros ligandos NTN, ART y PSPN, GDNF interacciona con un complejo receptor de membrana constituido por un receptor RET que atraviesa la membrana celular, exponiendo su cola citoplasmática con residuos tirosina potencialmente fosforilables. Un segundo receptor perteneciente a la familia de receptores ligados a GPI (glicofosfatidilinositol), al que se conoce con el nombre de GFRα. Existen hasta cuatro tipo de receptores α específicos para cada uno de los ligandos anteriormente nombrados, aunque se admite la posibilidad de una alternancia entre ellos. Es a través de este tipo de receptor como GDNF interacciona con el complejo promoviendo una respuesta celular. GDNF puede actuar sobre la célula de manera independiente de RET (Trupp, 1999), es decir vía GFR, (aunque es esta última una cuestión vagamente

estudiada. Ha sido en nuestro laboratorio, donde se describe por vez primera la presencia de cada uno de los componentes del sistema, GDNF, RET y GFR α , en células adenohipofisarias de rata (Urbano, 2000) y en humanos (Japón, 2001) de una manera significativa.

Objetivo. Nuestro estudio se centra en una línea celular derivada de la adenohipofisis de rata las GH4C1, capaces de producir GH y PRL. Trataremos de observar cuál es la respuesta de estas células a GDNF no solo a distintos tiempos sino también a distintas dosis.

Material y métodos. Cultivo de la línea celular GH4C1. Experimentos tiempo respuesta (GDNF 50 ng/ml) y dosis respuesta (GDNF (0,1,10,30,50,100)ng/ml). Aislamiento de tRNA y posterior análisis por Northern Blot.

Resultados y conclusiones. Los experimentos tiempo respuesta fueron analizados para *c-myc*, *Pit-1*, *PRL* y *GH*, viendo que las diferencias eran más acusadas en el caso de *Pit-1*. De este modo podemos concluir que GDNF puede actuar sobre las GH4C1 de manera independiente de RET, e incluso que a mayores dosis de GDNF esta respuesta se acentuaría más.

P-71

GHRELIN: VARIACIONES EN LA EXPRESIÓN GÁSTRICA Y NIVELES PLASMÁTICOS POR EFECTO DE LA RESTRICCIÓN ALIMENTICIA EN RATAS DE CICLO NORMAL Y GESTANTES

J.E. Caminos*, O. Gualillo**, R. Nogueiras*, L.M. Seoane*, F.F. Casanueva*** y C. Dieguez*

*Departamento de Fisiología, **Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) y ***Departamento de Medicina-Molecular Sección de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela.

Ghrelin es un péptido endocrino, recientemente caracterizado en extractos de estómago de rata y fue identificado como el ligando endógeno para el receptor de los secretagogos de la Hormona de Crecimiento. Este péptido cumple funciones en el crecimiento, mediante la regulación de la secreción de la Hormona de crecimiento y la modulación del balance energético a través del control de la ingesta alimenticia. Las evidencias obtenidas hasta la presente, indican que ghrelin es un importante péptido endocrino, que enlaza el sistema gastrointestinal y el cerebro en la regulación de la ingesta y el gasto energético.

El presente estudio, se intenta clarificar las implicaciones fisiológicas de ghrelin en la regulación del balance energético, examinando el efecto de la desnutrición a lo largo de 21 días (restricción al 30% respecto al control), en ratas de ciclo normal y gestantes, mediante la medida de los niveles plasmáticos de ghrelin por radioinmunoanálisis (RIA) y la expresión del mRNA gástrico de ghrelin por Northern blot.

Los del presente trabajo muestran claramente, que la restricción crónica de alimento, conduce a un incremento en los niveles plasmáticos de ghrelin en ratas hembras de ciclo normal respecto a controles alimentadas *ad libitum*. En las ratas gestantes, sometidas a restricción alimenticia, los niveles plasmáticos de ghrelin, se elevan particularmente durante la fase final de la gestación (días 19 a 21 de gestación) respecto al grupo de ratas preñadas, alimentadas *ad libitum*. Ghre-

lin gástrico, analizado por Northern blot, muestra un patrón de expresión similar al analizado en plasma, siendo mayor en el grupo con restricción alimenticia respecto al alimentado *ad libitum*, tanto en ratas de ciclo normal como en ratas gestantes.

En conclusión, estas observaciones indican que los niveles plasmáticos y gástricos de ghrelin, se elevan en estado de restricción alimenticia en ratas de ciclo normal y gestantes respecto a los grupos control alimentados *ad libitum*, sugiriendo que el incremento en los niveles de ghrelin, juegan un papel importante como regulador fisiológico en la homeostasis nutricional y puede representar una respuesta de adaptación para prevenir alteraciones asociadas a la desnutrición.

P-72

RESISTINA: DISTRIBUCIÓN Y REGULACIÓN POR AYUNO Y HORMONAS GONADALES

R. Nogueiras*, O. Gualillo**, J.E. Caminos*, F.F. Casanueva*** y C. Dieguez*

*Departamento de Fisiología, **Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) y ***Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela.

La resistina es una proteína de 12,5 kD descubierta muy recientemente en el tejido adiposo. Diferentes estudios han demostrado que esta hormona está implicada en la resistencia a la insulina y podría explicar la relación entre la obesidad y la diabetes tipo 2, ya que sus niveles de expresión en el suero son muy elevados en ratones obesos. Sin embargo, algunos estudios realizados en humanos han negado esta hipótesis al observar que la expresión de resistina en el tejido adiposo es baja incluso en individuos obesos.

El objetivo de este trabajo ha sido el de comprobar la distribución de resistina en diferentes tejidos de rata y su regulación mediante el ayuno y las hormonas gonadales.

Para determinar los posibles cambios con la edad se utilizaron ratas Sprague-Dawley de 15, 45, 60 y 90 días de edad, mientras que para el estudio del efecto de hormonas gonadales se utilizaron ratas de 21 y 60 días de edad ovariectomizadas y ovariectomizadas durante tres semanas. Las técnicas empleadas en el estudio han sido el Southern blot, Northern blot y RT-PCR.

Nuestros resultados demuestran que esta nueva hormona, además de expresarse en el tejido adiposo, también se localiza en el músculo esquelético, estómago, glándula submandibular, glándula suprarrenal, duodeno, yeyuno, intestino grueso y testículo. Además la resistina presenta un patrón dimórfico ya que sus niveles de expresión son significativamente mayores en los machos que en las hembras. La gonadectomía provocó una severa disminución en la expresión de resistina mientras que la ovariectomía no varió los niveles de resistina. Por último, la expresión de la hormona disminuyó claramente en el tejido adiposo y en el músculo esquelético tras 72 horas de ayuno.

En conclusión, estos resultados indican que: a) la expresión de resistina no es específica del tejido adiposo, b) resistina está inducida por la testosterona y c) se encuentra bajo control nutricional.

P-73**DIABETES INSÍPIDA CENTRAL POR HISTIOCITOSIS DE LANGERHANS**

A. Cepedano Dans*, M. Carames**, C. Calaviño*, I. López Conde*, C. García Plata*, F.J. González Gómez* y R. Morales*

Dptos. Pediatría de *Hospital Xeral de Lugo. **Hospital Comarcal Barco de Valdeorras.

Introducción. La diabetes insípida central (DIC) se caracteriza por incapacidad parcial o total para concentrar la orina, por anomalías de síntesis o secreción de ADH. Es poco frecuente, y las causas adquiridas como los tumores de esa región seguidas de enfermedades (enf.) sistémicas, entre ellas la histiocitosis (hist.), son las responsables de la mayoría de los casos. La hist. define un grupo de enf. producidas por acúmulo o proliferación primaria de células del sistema mononuclear-fagocítico, que tienen su origen en la médula ósea. Según la estirpe celular participante tenemos 3 clases siendo la clase I la caracterizada por células de Langerhans, clase II por macrófagos y clase III por células plasmáticas.

Caso clínico. Niño de 12 a que presenta vómitos y evolutivamente astenia, anorexia, polidipsia y poliuria. Antecedentes: parto con ventosa, fractura parietal a los 9 m; gastroenteritis a los 8 a que precisó ingreso. Antecedentes familiares sin interés relacionado. Exploración física: peso 50 kg, talla 158 cm, xerosis con lesiones de rascado, no adenopatías, abdomen sin masas, testes 5 cc, soplo sitólico II/VI. Hemograma y frotis periférico normal, glucemia y creatinina normales. Na: 148 mEq/L, osmolalidad (osmol.) plasmática: 300 mOsmol/L, osmol. urinaria: 399 mOsmol/L. Tras 2 horas de restricción hídrica: Na: 151 mEq/L, osmol. Plasmática: 307 mOsmol/L, osmol. urinaria: 400 mOsmol/L. Se administra desmopresina subcutánea aumentando la osmol. urinaria a 800 mOsmol/L. Hormonas tiroideas y test de TRH normales. Test de LHRH (0,30',60'): FSH: 0,25 UI/L, 0,73 UI/L, 1,04 UI/L; LH: 0,10 UI/L, 0,10 UI/L, 0,20 UI/L. Hipoglucemia insulínica: glucemia basal: 70 mg/dl, a 30': 30 mg/dl; cortisol basal: 13,8 mcg/ml, aumento a 21,2 mcg/ml; GH basal: 0,95 ng/ml, pico GH: 1,04 ng/ml. Test de clonidina: curva plana. IGF-I: 150 ng/ml. Testosterona total: 0,3 nmol/L. Serie ósea: normal. RMN: engrosamiento de tallo hipofisario. Gammagrafía ósea: mayor depósito de trazador en región parieto-occipital derecha y rama derecha de maxilar. Biopsia de la lesión: hist. de células de Langerhans. Con diagnóstico de Hist. de células de Langerhans de riesgo intermedio se inicia tratamiento según protocolo de SEOP 96 con vinblastina y prednisona presentando recaída posterior y pasando a protocolo de tratamiento de alto riesgo: vinblastina, etopósido y prednisona.

Comentario. La hist. tiene una incidencia de 1/200.000 niños cada año. Las formas de presentación clínica varían desde una lesión única, con resolución espontánea, hasta formas severas de evolución fatal, y cuadros intermedios caracterizados por lesiones óseas e infiltración de tejidos como en la DIC, traducción de la proliferación de células de Langerhans a nivel hipotalámico y/o hipofisario como es el caso de este niño.

P-74**MUTACIONES EN EL GEN DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS (AR) EN PACIENTES CON SÍNDROME COMPLETO E INCOMPLETO DE INSENSIBILIDAD A****LOS ANDRÓGENOS**

M. Fernández-Cancio¹, J. Rodríguez¹, C. Esteban¹, P. Andaluz¹, M. Andrade², R. Gracia³, M.L. Granada⁴, I. Hernández de la Calle¹, A. Rodríguez⁵, J. del Valle⁶, A. Carrascosa¹ y L. Audí¹

¹Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona; ²Hospital Xeral, Vigo; ³Hospital La Paz, Madrid; ⁴Hospital Germans Trias-Pujol, Badalona; ⁵Hospital Txagaarritxu, Vitoria, y ⁶Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

La insensibilidad a los andrógenos, debida a mutaciones en el gen AR localizado a nivel del cromosoma Xq11-12, provoca en los pacientes 46,XY un pseudohermafroditismo masculino cuyo fenotipo puede ir desde la ausencia total de masculinización de los genitales externos (síndrome de insensibilidad completa o CAIS) hasta fenotipos con manifestaciones variables, pero agrupados actualmente bajo la denominación de síndrome de insensibilidad parcial o PAIS. Las exploraciones clínicas, anátomo-patológica y bioquímica orientan el diagnóstico etiológico, siendo éste sólo fiable en los CAIS adecuadamente caracterizados y no así en los PAIS. Es actualmente aconsejable realizar el análisis del gen AR ya que sólo el hallazgo de alguna mutación permite confirmar el diagnóstico y realizar estudios familiares.

Hemos analizado el gen AR en pacientes afectos de un síndrome de resistencia a los andrógenos. Las técnicas utilizadas han consistido en: -1) extracción de DNA procedente de sangre periférica; -2) amplificación mediante PCR de 14 segmentos correspondientes a la secuencia codificante del gen (7 segmentos del exón 1 y exones 2 a 8); -3) análisis de anomalías estructurales de los productos de PCR mediante técnica de SSCP; -4) secuenciación automática de los segmentos.

Se han caracterizado 7 mutaciones distintas (6 en CAIS y 1 en PAIS). Las mutaciones halladas se distribuyen: - en el exón 1, dos mutaciones distintas (una delección de 10 pb que predice una proteína truncada de 168 aminoácidos (aa) y secuencia anómala a partir del aa 82 en dos hermanas con CAIS y otra delección de un nucleótido C que da lugar a una proteína truncada de 223 aa y secuencia anómala a partir del aa 218 en otra paciente con CAIS); - en el exón 4, una mutación (el cambio puntual Ile680Asp en una paciente con CAIS); - en el exón 5, una mutación (el cambio puntual Trp741Arg en una paciente con CAIS); - en el exón 6, una mutación (el cambio puntual Tyr781 Asp en una paciente con CAIS); - en el exón 7, dos mutaciones (la delección de 3 nucleótidos que provoca la pérdida del aa Asp833 en una paciente con CAIS, y el cambio puntual Arg855His en otra paciente con PAIS). De estas 7 mutaciones dos han sido descritas en la literatura (Trp741Arg y Arg855His) (<http://www.mcgill.ca/androgendb/>).

Los resultados obtenidos permiten observar: - 1) existe una gran variedad de mutaciones en el gen AR (5 de 7 son mutaciones no descritas en un Registro que contiene más de 300 mutaciones distintas); - 2) existen mutaciones recurrentes (en nuestra serie sólo 2 de 7, Trp741Arg y Arg855His) que se localizan sobre todo en los exones 5 y 7; - 3) a pesar de que las mutaciones se localizan con menor frecuencia en el exón 1, en nuestra serie 2 de 7 afectan este exón.

La variedad de mutaciones halladas en el gen AR en pacientes con sospecha diagnóstica de síndrome de insensibilidad a los andrógenos demuestra la necesidad de realizar un análisis exhaustivo del gen para confirmar el diagnóstico.

P-75**¿EXISTEN INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS VALIDOS COMO PREDICTORES DE HIPOGLUCEMIAS EN MACROSOMAS HIJOS DE MADRE NO DIABÉTICA? ESTUDIO PROSPECTIVO**

A. Feliu Rovira, A. Balaguer Santamaria, G. Castillejo de Villasante, J. Escribano Subias y J. Alfonso Diego
Hospital Universitario de Sant Joan de Reus. Reus. Tarragona.

Introducción. Una complicación frecuente de los recién nacidos de peso elevado para la edad gestacional (RNPE) es la hipoglucemia. Su presentación se ha atribuido clásicamente a un hiperinsulinismo fetal que, según la hipótesis de Penderston, sería secundario a un exceso de aporte glucídico a través de la placenta. Dicho hiperinsulinismo, sería también responsable del aumento ponderal fetal.

Se ha encontrado relación entre variables antropométricas del recién nacido y el desarrollo de hipoglucemias, si bien no existen indicadores útiles para identificar los macrosomas con mayor riesgo de hipoglucemia. Disponer de un buen indicador de hipoglucemias nos permitiría intensificar los controles en los pacientes de mayor riesgo.

Material y métodos. Se han estudiado prospectivamente 78 RNPE excluidos los hijos de madre diabética, realizándose controles glucémicos a la 1,2,3,6 y 12 horas de vida. Se ha valorado además la edad gestacional (FUR y Dubowitz), peso, talla; perímetros cefálico, torácico y braquial; pliegues cuadrípedal, tricípital, bicipital supraaxilar y subescapular así como variables antropométricas de los padres y la ganancia de peso durante la gestación.

Resultados. Aunque la mayoría de hipoglucemias se presentaron en la primera hora de vida (55%), no se hallaron diferencias entre las glucemias medias de las 5 determinaciones practicadas. Se encontraron diferencias significativas del grupo de individuos que presentaron hipoglucemias respecto al índice ponderal, perímetro braquial, cociente braquiocefálico, pliegues cuadrípedal, bicipital, tricípital y subescapular. En cuanto a las variables maternas, se hallaron diferencias significativas respecto al peso y el índice de masa corporal de la madre antes de la gestación y el incremento de peso durante el 1er y 2º trimestres del embarazo.

Conclusiones. Aunque existen diferencias significativas respecto a algunas variables antropométricas del grupo que presentó hipoglucemias, dichas diferencias no ofrecen un valor predictivo aceptable para ser utilizarlas como indicador.

De todas las variables estudiadas, las maternas son las que más relación muestran con la presentación de hipoglucemias, aunque algunas, como los incrementos de peso durante el embarazo, son de difícil valoración por el gran número de variables confusoras que se ha podido introducir en los controles obstétricos y deberían ser estudiadas de forma específica en otros trabajos.

P-76**LOS GLUCOCORTICOIDES TIENEN UN EFECTO DUAL SOBRE LA PROLIFERACIÓN DE CONDROCITOS DEL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO HUMANO**

L. Audí, P. Andaluz, M. Fernández-Cancio, C. Esteban y A. Carrascosa

Unidad Investigación Endocrinología y Nutrición Pediátricas. Hospital

Materno-Infantil Valle d'Hebron, Barcelona.

Los tratamientos crónicos con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides tienen, durante la infancia, un efecto inhibitorio del crecimiento. Algunos de los mecanismos a través de los cuales los glucocorticoides inhiben el crecimiento longitudinal del esqueleto han sido descritos tanto a nivel de regulación sistémica como local. Los glucocorticoides a dosis elevadas podrían inhibir la secreción de GH y/o la síntesis de IGF-I, aunque este mecanismo no ha sido comprobado en todos los trabajos. A su vez los glucocorticoides podrían a nivel local del cartílago de crecimiento inhibir la acción de GH y/o de IGF-I. Hemos estudiado el efecto de la dexametasona (Dx) a concentraciones crecientes (10^{-9} a 10^{-5} M) sobre la proliferación de condrocitos epifisiales fetales humanos obtenidos en un primer pase de su cultivo. Las células fueron privadas de suero durante 48 h e incubadas, en cuadruplicado, en medio HAM F-12 control o con IGF-I (100 ng/ml) o con Dx (10^{-9} a 10^{-5} M) durante otras 48 h, midiéndose la incorporación de timidina-H3 al DNA durante las últimas 24 h. Se han estudiado 12 cultivos procedentes de fetos (EG 18-22 s; 6 masculinos y 6 femeninos).

La concentración más baja de Dx (10^{-9} M) estimula significativamente la proliferación celular (129 ± 41 %, $M \pm DS$), aunque no se observó en 4 de los 12 cultivos, sin relación con los diagnósticos. La estimulación desaparece a partir de 10^{-8} M (109 ± 35 %), siendo el efecto inhibitorio a partir de 10^{-7} M (10^{-7} M = 88 ± 33 %; 10^{-6} M = 80 ± 26 % y 10^{-5} M = 66 ± 25 %). Las concentraciones bajas de Dx, que equivalen a concentraciones fisiológicas circulantes en sangre de glucocorticoides, no sólo no inhiben la proliferación de condrocitos epifisiales humanos sino que pueden tener un efecto estimulador. Por el contrario las concentraciones suprafisiológicas tienen un efecto inhibitorio de la proliferación. La inhibición de la proliferación celular a nivel del cartílago de crecimiento podría constituir uno de los mecanismos a través de los cuales los glucocorticoides a dosis suprafisiológicas inhiben el crecimiento del esqueleto. Sin embargo, los glucocorticoides a concentraciones fisiológicas son probablemente necesarios para la biología normal del cartílago de crecimiento.

P-77**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y GENÉTICA MOLECULAR EN NUESTRA POBLACIÓN AFECTA DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA**

M. Chueca*, M. Oyarzabal*, B. Ezquieta**, A. Sola*, A. Berrade* y M. Aizpún*

*Hospital Virgen del Camino, Pamplona. **H. Gregorio Marañón. Madrid.

Objetivos. a) Confirmación diagnóstica de formas severas y tardías por biología molecular del gen 21 OH y establecer la relación fenotipo-genotipo. b) Estudio genético-molecular de formas de hiperandrogenismos funcionales sospechosos de HSC forma tardía.

Material y métodos. Análisis genético molecular en 26 familias de las formas severas, tardías y diagnóstico de portadores de la deficiencia de 21 OH (101 padres y hermanos); 7 presentaban la forma clásica con pérdida salina, 2 con forma virilizante simple y 12 formas tardías. Se han estudiado 5 familias con hiperandrogenismo funcional con niveles de 17 hidroxiprogesterona elevados (> 3 SDS de los valores de re-

ferencia tras el test de ACTH).

Resultados. El análisis del gen de la esteroide 21-hidroxilasa nos ha permitido la caracterización de todos los pacientes con las formas severas de la deficiencia. Todos han presentado mutaciones severas en ambos alelos paterno y materno, excepto un paciente que presentó la mutación Val281Leu en su alelo materno. Se ha caracterizado una mutación nueva no descrita, en un paciente con la forma pierde sal. En ninguno de los casos la mutación encontrada se ha producido "de novo", los progenitores han resultado portadores en cada uno de los casos. Cuatro de los hermanos de pacientes han resultado también portadores.

Las formas tardías o leves de la deficiencia han sido caracterizadas parcialmente (78%). Cinco de los pacientes han mostrado mutaciones severas en uno de los cromosomas, con importantes implicaciones para el consejo genético. Hemos diagnosticado 2 hermanos afectados de la deficiencia y detectado tres formas "crípticas", confirmadas con el estudio bioquímico.

Ha existido una buena correlación fenotipo-genotipo en las formas severas, todos los pacientes que presentaron dos mutaciones severas presentaron la forma pierde sal. En las formas tardías que clínicamente son parecidas a los hiperandrogenismos la correlación no es significativa. Todos los hiperandrogenismos estudiados han sido negativos salvo una paciente que ha resultado portadora de una mutación severa. Los pacientes con formas severas han alcanzado una talla final que iguala o mejora su talla diana, en todos los casos.

Conclusiones. La Distribución y frecuencia de mutaciones en nuestra población ha resultado, en parte, peculiar (> frecuencia Gln318stop)

Este estudio nos permite aportar la mayor información posible de cara al consejo genético y además diagnosticar hermanos afectados de la enfermedad que no se conocían.

P-78

PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO POR DÉFICIT DE 17 β -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA

A. Mainou, J.A. Blanco¹, Calvo², M. Granada³, L. Castaño⁴, L. Audi⁵, A. Mangas y J. Bel

Servicios de Pediatría, ¹Cirugía Pediátrica, ³Bioquímica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ²Hospital Materno-Infantil Las Palmas.

⁴Hospital de Cruces, Bilbao. ⁵Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

Introducción. El déficit de 17 β -HSD debido a mutaciones en el gen de 17 β -HSD tipo 3 es una causa poco frecuente de pseudohermafroditismo masculino. Es una enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta, en los varones, por hipomasculinización caracterizada por hipoplasia de genitales internos, ausencia de próstata y genitales externos femeninos. Este fenotipo es debido a déficit de síntesis testicular de testosterona, que conlleva a insuficiente formación de dihidrotestosterona. En la pubertad se aprecia aumento de LH y de la secreción testicular de androstendiona; el aumento del cociente androstendiona/testosterona es característico de la enfermedad. En la pubertad, cantidades significativas de androstendiona son convertidas en testosterona en tejidos periféricos, por isoenzimas de la familia 17 β -HSD, dando lugar a virilización.

Presentamos un caso de pseudohermafroditismo masculino por déficit de 17 β -HSD.

Caso clínico. Paciente de 11 años de edad con fenotipo femenino, que durante el último año presenta hipertrofia de clítoris y aparición de vello pubiano, acompañado de cambios en la voz que ha adquirido un timbre grave.

Antecedentes: Padres primos hermanos. Embarazo y parto normales; amniocentesis a las 18 semanas de gestación: cariotipo 46XY; ecografía fetal: genitales de aspecto femenino. Al nacer genitales externos femeninos; no se repite cariotipo.

Exploración física: P: 58 kg, T: 164,5 cm, acné frontal, voz grave. Genitales: P5 A2 S1, clítoris hipertrofico de 5 cm de longitud, labios mayores pigmentados, seno urogenital con meato uretral en posición normal, masa palpable inguinal derecha compatible con gónada.

Exploraciones complementarias: Cariotipo: 46 XY. Ecografía pélvica: no se visualiza útero ni ovarios.

RNM pélvica: no se visualiza útero; se observan dos estructuras una en cada trayecto inguinal que parecen corresponder a gónadas.

Estudio hormonal: LH: 11,8 mUI/mL, FSH: 18,1 mUI/mL, cortisol 6,8 μ g/dl, estradiol 5,3 ng/dl, DHA-S: 1401 ng/mL, androstendiona 396 ng/dl, testosterona 200 ng/dl, cociente androstendiona/testosterona: 2 (N: 0,12 \pm 0,11), SHBG 20 nmol/L.

Laparoscopia: ausencia de estructuras mullerianas.

Examen psiquiátrico: niña educada con patrones femeninos aceptados e intereses relacionados con ellos; rechazo de patrón masculino. **Examen ORL:** pequeño quiste en cuerda vocal derecha

Estudio molecular del gen HSD17B3 (cromosoma 9q22): exon 11: nucleótido 23 cambio de citosina por timina en homocigosis (secuenciación), codon 282: cambio de CCG (prolina) \rightarrow CTG (leucina) posición.

Tratamiento:

Gonadectomía bilateral. (Vena espermática derecha androstendiona 140.000 ng/dl, testosterona 40.800 ng/dl, A4/T: 3,45; vena espermática izquierda: androstendiona 19.000 ng/dl, testosterona 3500 ng/dl, A4/T: 5,5). Anatomía patológica gónadas: fragmentos de tejido testicular con hiperplasia difusa de las células de Leydig y presencia tubular únicamente de células de Sertoli.

Clitoroplastia reductora. Tratamiento hormonal sustitutivo con etinilestradiol. Foniatría.

Comentarios. La presentación clínica compatible, acompañada de cociente androstendiona/testosterona patológico deben sugerir el diagnóstico. El estudio molecular del gen HSD17B3 permite confirmar el diagnóstico de pseudohermafroditismo masculino por déficit de 17 β -HSD.

P-79

DÉFICIT PARCIAL DE RECEPTORES ANDROGÉNICOS CON CORRECCIÓN QUIRÚRGICA HACIA VARÓN

R. Ruiz Cano, J. Gonzalez, P. Calero, A. Vidal, C. Gutiérrez y C. Lillo

Hospital General Universitario de Albacete. Pediatría Endocrinología PDT.

Introducción. Un recién nacido con genitales ambiguos representa una urgencia médica y psicosocial cuya resolución satisfactoria no se puede realizar basándonos únicamente en

los hallazgos clínicos. El grado de desarrollo genital así como la teórica capacidad funcional al alcanzar la edad adulta, es la base de la asignación del sexo, teniendo en presente que la virilización quirúrgica es siempre más compleja y con peores resultados que la feminización. Presentamos un caso de micropene con hipospadias severo que fue tratado hacia varón. **Caso clínico.** Paciente de 3 años de edad, sin antecedentes de interés, que fue remitido al mes de vida por presentar un hipospadias perinoreoscrotal y un pene de 1,9 cm. Los testes son palpables y el escroto está bien formado. El resto de la exploración física es normal. Exploraciones complementarias al tercer día de vida: testosterona, androstendiona y aldosterona normales para su edad. Cariotipo: 46 XY. Posteriormente se realiza ecografía abdominal sin observarse estructuras müllerianas. Test de HCG: testosterona basal 0,6 ng/ml y posterior 2,77 ng/ml. DHT basal: 0,83 y postestímulo 1,32. cociente Testosterona/DHT: 2. se realiza prueba terapéutica con enantato de testosterona a 75 mg/m² con buena respuesta. En este momento se decide realizar estudio de receptores androgénicos y de 5 alfa-reductasa, para lo que se biopsia piel y escroto con los siguientes resultados: histología testicular dentro de la normalidad; actividad de 5 alfa reductasa: 12,5 pcml/mg (v.n. 177,7 ± 76,5); receptores androgénicos: capacidad máxima 9 cmmol/mg de proteína (v.n. 28,5 ± 8,6).

Tratamiento. Con el diagnóstico de déficit parcial de receptores androgénicos y secundariamente de 5 alfa-reductasa y buena respuesta al tratamiento con testosterona se decide asignar sexo masculino y se corrige el hipospadia quirúrgicamente con buena evolución posterior.

Conclusiones. Creemos que la buena respuesta al ensayo con testosterona depot es un buen indicativo para la corrección hacia varón en los casos de ambigüedad sexual secundarios al déficit parcial de receptores androgénicos.

P-80 SÍNDROME DE MORRIS: REVISIÓN DE CASOS

M.C. Mendoza Sánchez, L. Domingo Comeche, M.J. Ballester Herrera, J. Sánchez del Pozo, M.E. Gallego Gómez y G. Lledó Valera

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Objetivo. El Síndrome de Morris constituye una de las posibles entidades causantes de pseudohermafroditismo masculino. Forma parte de un grupo más amplio de enfermedades en las que existe resistencia periférica a los andrógenos y ocurre como consecuencia de una deficiencia completa en los receptores androgénicos. El objetivo de nuestro trabajo es describir las características de los pacientes diagnosticados de Síndrome de Morris en el Servicio de Endocrinología Pediátrica de nuestro centro en los últimos 15 años.

Material y métodos. Se revisaron las historias clínicas de las niñas diagnosticadas en este tiempo para valorar la edad y las características anatómicas en el momento del diagnóstico, así como el tratamiento.

Resultados. En los últimos 15 años se han diagnosticado 4 pacientes de Síndrome de Morris en nuestro Servicio, todos ellos con cariotipo 46 XY. En el caso 3 el diagnóstico fue tardío, tras consultar a los 15 años por amenorrea primaria. Como antecedente de interés había sido intervenida de hernia

inguinal bilateral a los 11 meses de vida practicándose herniorrafia previa inserción de los "ovarios". En el resto de las niñas el diagnóstico fue: caso 1, a los 4 años tras cirugía de hernia inguinal bilateral con extirpación en el lado derecho de gónada compatible con teste; caso 2, al nacimiento por genitales ambiguos; caso 4, a los 4 meses por clitoromegalia. Los niveles de testosterona en todos ellos eran compatibles con la edad al diagnóstico y con gónada masculina. En todas las niñas el útero estaba ausente, salvo en el caso 3 que presentaba un útero muy rudimentario. La anatomía de la vagina varió desde vagina de 1,5 cms en el caso 2, hasta vagina completa en el caso 3. Los casos 1 y 3 comenzaron tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos tras la gonadectomía al estar ya en la edad puberal. Además, el caso 1 inició tratamiento a los 17 años con dilataciones vaginales con tallos de Hegar sin mucho éxito, por lo que actualmente se está planteando plastia vaginal con sigma. Recibe tratamiento con calcio y vitamina D por osteopenia.

Conclusiones. El Síndrome de Morris constituye una patología poco frecuente. Sin embargo, hay que tenerla en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial de genitales ambiguos o amenorrea primaria. No hay que olvidar que una forma de presentación puede ser la hernia inguinal bilateral en una niña y que en estos casos es preciso estudiar el cariotipo. La orientación psicosexual de estas pacientes debe ser siempre femenina.

P-81 SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS: ANÁLISIS GENÉTICO-MOLECULAR DEL GEN RA (RECEPTOR DE ANDRÓGENOS)

C. Quinteiro García¹, J. Barreiro², L. Castro Feijoo², L. Loidi¹, Varela³, F. Domínguez⁴ y M. Pombo²

Hospital Provincial. ¹Unidad de Medicina Molecular.

²Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. ³Cirugía Pediátrica.

⁴Dpto. de Fisiología. Santiago de Compostela.

Introducción. Mutaciones en el receptor de los andrógenos (RA) causan el Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (AIS), una enfermedad ligada al cromosoma X. Esta entidad tiene una expresión fenotípica variable lo que ha permitido su clasificación en AIS completa (CAIS) o feminización testicular, formas parciales (PAIS) y formas leves (MAIS). El diagnóstico de AIS se establece en individuos con características clínicas de escasa masculinización de genitales, afectación de la espermatogénesis, estructuras müllerianas rudimentarias o ausentes, cariotipo 46XY, síntesis de testosterona normal o aumentada con conversión normal a dehidrotestosterona, LH normal o elevada y afectación de la unión de los andrógenos en fibroblastos de piel genital. El diagnóstico molecular se basa en la identificación de mutaciones en el gen RA. Este gen es de copia única localizado en el cr.Xq11-12 que se expande en 90 kb y codifica para una proteína de 910-919 aa.

Material y métodos. *Paciente 1:* AIS completo. Niña de 2 a, RN normal con genitales externos femeninos. Al mes de edad se encuentra un bultoma inguinal izquierdo y se programa para cirugía de hernia inguinal izquierda donde se encuentra tejido testicular normal. Cariotipo 46XY. En la ecografía abdominal no se visualizan genitales internos femeninos.

Paciente 2: AIS parcial. Niña de 1 mes con genitales ambiguos. En los labios mayores se palpan masas redondeadas que parecen corresponder a gónadas. Ligera hipertrofia de clítoris. Orificio uretral posterior en la zona que correspondería a la horquilla vulvar. No se observa orificio vaginal, ligera fusión de labios menores. Cariotipo 46XY. Anatomía patológica de la gónada: tejido testicular normal. En la ecografía abdominal no se visualiza ninguna estructura que pudiera corresponder a útero o vagina.

Métodos. Hemos estudiado toda la región codificante del gen RA. Para ello se obtuvo ADN mediante un método convencional de fenol-cloroformo y se hicieron 8 PCRs, una para cada exón amplificando también todas las zonas de corte y empalme. Posteriormente los productos de PCR fueron secuenciados mediante el método dideoxi.

Resultados. En la paciente 1 hemos encontrado una mutación en la primera base del intrón 2: IVSDS, G > T,+1. Esta zona del gen está altamente conservada y codifica para el dominio de unión al ADN de la proteína y en la paciente 2 la mutación Val866Leu (GTG > TTG) en el exón 7 del gen, en la porción del receptor que actúa en la dimerización después de su unión al ligando.

Conclusión. Debido a que para el diagnóstico de esta entidad no existen criterios clínicos definitivos, el análisis mutacional del gen AR es de gran importancia para la caracterización completa del Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos. Además este análisis puede hacerse por procedimientos no invasivos en ADN de leucocitos de sangre periférica y puede ser el único método de diferenciación entre las formas esporádicas y familiares de resistencia androgénica.

P-82 SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS CON ESTUDIO DE LA MUTACIÓN DEL RECEPTOR

L. Espinoza Colindres, I. González Casado, G. López Valero, S. Garcimartín Arévalo, A. Oliver Iguacel, L. Audí Perera y R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción. Los andrógenos ejercen su efecto en el desarrollo del fenotipo normal masculino a través del receptor de andrógenos (AR), codificado por un gen del cromosoma X (X q11-q12).

Se han descrito un número importante de mutaciones que causan grados variables de resistencia a los andrógenos cuya expresión fenotípica abarca desde una feminización completa hasta varones con defectos mínimos de virilización o infertilidad.

Presentamos el caso de un Síndrome de Insensibilidad Parcial a Andrógenos (SIPA) por una mutación puntual en el exon 7 (R855-H).

Caso clínico. Recién nacida, primera hija de padre no consanguíneos, parto a las 40 semanas, con peso al nacer de 3.140 g y talla de 50,5 cm, con situación intersexual: micropene o clítoris de 0,5 cm, bolsas-labios escrotales muy hipoplásicas, con gónadas palpables de aproximadamente 0,5 cc. Orificio uretral único a nivel escrotal. Prader III.

Exploraciones complementarias:

- Cariotipo en linfocitos de sangre periférica: 46,XY
- Test corto de gonadotropina (a los 10 días de vida):

*Testosterona I: 2799 pg/ml

*Testosterona II: 1742 pg/ml.

- SDHEA: 356 µg/dl (VN: 199-334); Androstendiona: 726 ng/ml (VN: 46-371).

- Eco pélvica: en bolsas labio escrotales se observan testes de ecogenicidad y tamaño normal (1 cc).

- Uretrogenitografía: no se observan trayectos fistulosos ni vagina ni útero.

- Cistoscopia: uretra de aspecto masculino, con utrículo prostático.

Con 15 días de vida gonadectomía bilateral por vía escrotal. A.P.: testículos y epidídimo con mínimas alteraciones.

Con 2 años y 6 meses se realiza clitoroplastia. Anatomía Patológica del tejido extirpado: cuerpos cavernosos.

- Eco pélvica: no se visualizan útero ni anejos.

Estudio del gen de receptor de andrógenos (RA): mutación puntual (cambio de G por A a nivel del exón 7) que predice en la proteína el cambio de aminoácido 855 (Arginina-Histidina) (R855H) (Dra. Audí).

Conclusión. En la actualidad el estudio de los estados intersexuales incluye además de la valoración clínica, estudios de Biología Molecular, los cuales han permitido conocer un gran número de mutaciones en el receptor de andrógenos y se ha puesto de manifiesto una importante variabilidad en la relación genotipo-fenotipo. En la toma de decisión de asignación del sexo se tiene en cuenta, además de otros aspectos, que la virilización quirúrgica es siempre más compleja y con peores resultados que la feminización.

P-83 PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO CAUSADO POR UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS (AR)

C.J. del Valle Núñez*, A.L. Gómez-Gila*, E. Fernández-Hernández*, J. Rodríguez**, M. Fernández Cancio**, C. Esteban**, L. Audí** y A. Carrascosa**

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

**Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Se estudia un lactante de 8 meses, al que se había asignado sexo de mujer al nacimiento a pesar de que presentaba un fenotipo con moderada hipertrofia de clítoris, mínima fusión de unos gruesos labios mayores, en los que se palpaban gónadas, y vagina muy corta (paciente 1). Dos nuevos nacidos con posterioridad en el seno de la misma familia, que mostraban el mismo fenotipo, también fueron estudiados (paciente 2 y 3).

Métodos y resultados. La ecografía no evidenció estructuras müllerianas en ninguno de los 3 pacientes y el cariotipo era 46, XY. Un test de hCG (3000 UI/m², 0 h, 48 h y 5° día de la prueba) se realizó en dos de ellos y no evidenció bloqueo en la biosíntesis de los andrógenos.

Paciente 1 (EC: 8 meses)

	Basal	48 h	5° día	7° día
Δ ₄ Androstendiona (ng/dl)	31,5	51,5	71,6	70,2
Testosterona libre (ng/dl)	0,55	1,79	1,61	1,67
Dihidrotestosterona (ng/ml)	0,46	0,90	0,92	0,71

Paciente 2 (EC: 3 meses)

	Basal	48 h	5° día	7° día
Δ_4 Androstendiona (ng/dl)	58,7	94,2	124	89,1
Testosterona libre (ng/dl)	0,29	1,16	1,24	1,17
Dihidrotestosterona(ng/ml)	6,44	9,25	2,13	1,93

Inicialmente, el gen AR fue analizado en el paciente 1. Las técnicas utilizadas consistieron en: 1) Extracción de DNA procedente de sangre periférica. 2) Amplificación mediante PCR de 14 segmentos correspondientes a la secuencia codificante del gen (exón 1, 7 segmentos y exones 2 a 8). 3) Análisis de anomalías estructurales de los productos de PCR mediante técnica de SSCP. 4) Secuenciación automática del/los segmentos con variación en la migración.

Una vez caracterizada la mutación presente en el paciente 1, se estudiaron mediante secuenciación automática del exón portador de la mutación los otros 2 pacientes referidos, así como al resto de la familia, encontrando 2 sujetos más afectados y 7 mujeres portadoras.

La mutación en el gen AR de esta familia consiste en un cambio puntual de un nucleótido en el codón 680 situado en el exón 4: AAT en lugar de ATT. Dicha mutación conlleva la presencia de asparragina en lugar de isoleucina y el cambio se sitúa en la región de unión del receptor con el esteroide.

Conclusión. Aportamos una nueva mutación en el gen AR que no ha sido descrita en la literatura (<http://www.mgill.ca/androgend/>).

P-84 SÍNDROMES DE RESISTENCIA A LA ACTH: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

M.A. Fuentes y F. Vargas

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario de Elche.

Caso clínico. Paciente de sexo masculino que consulta con 8,5 años de edad por cuadro de astenia, decaimiento, mal rendimiento escolar, intolerancia al ejercicio,... todo de aprox. un año de evolución. Durante ese tiempo ha presentado, coincidiendo con procesos febriles autolimitados, varios episodios recortados (pocos días de duración) en los que se ha agudizado la sintomatología previa, asociando vómitos e hipotensión.

No antecedentes personales ni familiares que hayan resultado de interés para el proceso actual. En la primera visita la exploración física evidencia como únicos hallazgos patológicos un hábito constitucional asténico y una llamativa hiperpigmentación a nivel de labios y encías, areolas mamarias, escroto y pliegues cutáneos; el grado de desarrollo correspondía a un estadio I de Tanner y la TA, normal para su edad, era de 100/60 mmHg. Se solicita, ante sospecha de insuficiencia suprarrenal primaria, estudio analítico; Cortisolemia (8 a.m.): < 1 μ g/dl, ACTH sérica: 1895 pg/ml, iones en plasma: Na+: 140 mEq/L, K+: 4,2 mEq/L, iones en orina de 24 h.: Na+ : 95 mmol/24 h. (130-250), K+: 52 mmol/24 h.(2,5-125), Actividad de Renina Plasmática (ARP) en D.Supino: 1,8 ng/ml/h (0,2-2,5). La RNM evidencia unas glándulas suprarrenales de tamaño y morfología normales, sin hallazgo patológico alguno. Mantoux negativo. Marcadores de autoinmunidad: Negativos. Función tiroidea normal. La 17-OH-Progesterona basal es de 0,1 ng/ml (0,7-1,5) y, al igual

que la cortisolemia, no remonta tras test de estímulo con ACTH exógena.

Con el diagnóstico provisional de Enf. de Addison se inicia tratamiento sustitutivo con Hidrocortisona oral (20 mg/m²/día), con el que desaparece la sintomatología, persistiendo cierta hiperpigmentación.

Tras 2 años, la función mineralcorticoide, explorada de forma seriada, sigue intacta. Por el momento el paciente no presenta adrenaquia, ni alacrimia, ni achalasia. Ante esta evolución se diagnostica de Déficit aislado de Glucocorticoides / s. de resistencia a la ACTH, solicitándose estudios genéticos aún pendientes de resultado en el momento actual.

Discusión: Desde que esta entidad, en 1959, fue descrita por 1ª vez, se han publicado más de 50 casos como el que presentamos, así como descrito 17 mutaciones del gen del receptor de ACTH asociadas a la disfunción de éste. Nuestro caso pertenecería a un subgrupo especialmente infrecuente, aunque ya reportado en la bibliografía, por debutar clínicamente a una edad (7,5 años) relativamente avanzada.

P-85 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO I O APACED. A PROPÓSITO DE UN CASO

A. Cepedano Dans*, L. Loudi**, J.L. Fernández Iglesias*, R. Pérez Pacín* e I. López Conde*

*Servicio de Pediatría, Hospital Xeral-Calde Lugo. **Unidad de Medicina Molecular, Hospital del Conxo. Santiago de Compostela.

Introducción. El Síndrome poliglandular autoinmune tipo I, también llamado Poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis mucocutánea crónica, distrofia ectodérmica (APECED) es una enfermedad (enf.) autosómica recesiva cuyo diagnóstico (diag.) clínico se basa en la presencia de por lo menos dos componentes de la triada clásica propuesta por Whitaker: hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea crónica y enf. de Addison. Otras endocrinopatías y enf. autoinmunes pueden asociarse tales como fallo gonadal, DMID, hipotiroidismo, anemia(an.) pernicioso, alopecia, vitiligo, queratopatía, hepatitis, malabsorción intestinal, hipoplasia de esmalte dentario y distrofia ungueal. El diag. genético se basa en el estudio del gen AIRE, situado en el cromosoma 21q22.3.

Caso clínico. Niña de 3 a y 10 m, ingresa por presentar espasmo carpopedal en las horas previas. Exploración física signo de Trousseau positivo. Analítica: calcio 4 mg/dl, fósforo 9,9 mg7dl, magnesio 1,6 ng/ml, PTH terminal < 0,31 ng/ml. El diag. fue hipoparatiroidismo. El tratamiento (trat) 1,25 vitamina D y Calcio. En los 4 años siguientes ingresa en 3 ocasiones: 5a y 3m con poliuria, polidipsia y pérdida de peso y glucemia 346 mg%, pH 7.3, bicarbonato 13,6 mEq/l y cetonuria en orina. El diag. fue diabetes tipo 1 y el trat. insulina. 6a y 5m por hipoglucemia, náuseas y sudoración, apreciando la madre un tono más oscuro de piel. Analítica: glucemia 50 mg%, Na: 124 mEq/L, K: 6,1 mEq/L, cortisol 13 mcg/dl, ACTH 649 pcg/ml, aldosterona 41 pcg/ml, anticuerpos antipararrenales positivo débil. Diag: enf. de Addison y el trat. hidrocortisona y fludrocortisona. 7a y 9m por ictericia, an. y astenia. Analítica. Hb 7 gr%, VCM 127,2 fl, Coombs directo negativo, bilirrubina total 2,1 mg/dl, bil. directa 0,40 mg/dl, LDH 1000 U/l, haptoglobina < 38 mg/dl, vitamina (vit) B12: 17,6 pmol/l (148-627), ácido fólico normal, Test de Schi-

ling positivo, anticuerpos antifactor intrínseco positivos, anticuerpos antiparietales negativos (estos últimos se positivizan a los 6 meses), biopsia gástrica: gastritis crónica atrófica moderada. El diag. fue anemia perniciosa y el trat. vit. B12 intramuscular. Durante este tiempo se aprecia hipoplasia del esmalte dental en piezas dentarias. A los 13 a y 11 m sin signos de pubertad y FSH de 63 U/l se induce pubertad con estrógenos.

Realizado estudio genético molecular mediante secuenciación del gen AIRE, se ha encontrado la mutación E88X, en heterocigosis en exón 2 de dicho gen. Esta mutación es heredada del padre.

Conclusiones. En el caso presentado de Síndrome de APECED la paciente tiene asociaciones frecuentes como son el hipoparatiroidismo, enf. de Addison y el fallo gonadal, pero también otras menos frecuentes como la DMID y la atrofia de células parietales. Su particularidad reside sin embargo, en la mutación encontrada (E88X en el exon 2), en heterocigosis, que no ha sido descrita hasta ahora.

P-86

SÍNDROME AUTOINMUNE POLIGLANDULAR ASOCIADO A CARCINOMA PAPILAR TIROIDEO

O. Pérez Rodríguez, J.L. Ruibal Francisco, B. de Miguel Lavisier, E. Aleao Luján y G. Bueno Lozano

Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Pediatría. Madrid.

Introducción. El síndrome poliglandular autoinmune (PGA) tipo II es el más frecuente de las inmunoendocrinopatías. El interés del caso que se presenta reside en la edad de la paciente al diagnóstico y en su evolución con la asociación de neoplasia tiroidea a edad temprana.

Caso clínico. Niña de 9 años sin antecedentes personales ni familiares de interés que ingresó por cuadro de vómitos con deshidratación hiponatémica moderada (Na 125 meq/l) aso-

ciada a hipoglucemia cetótica (39 mg/dl) y discreta acidosis metabólica (ph 7,30 bicarbonato 14,4 y exceso de base -9,8). Resuelto el episodio se constató una exploración física sin alteraciones. Se trató de inducir nueva hipoglucemia mediante ayuno de 17 horas sin éxito.

A los 3 meses posteriores al alta se detectaron astenia, anorexia, pérdida de peso e hiperpigmentación cutáneomucosa así como un discreto bocio de consistencia normal. No se repitieron las hipoglucemias ni las alteraciones hidroelectrolíticas. Se sospechó insuficiencia suprarrenal que se corroboró analíticamente, encontrándose además un hipotiroidismo bioquímico y positividad de anticuerpos antisu-
prarrenales y antitiroideos siendo negativos el resto de autoanticuerpos. Se realizaron Mantoux, radiografía de tórax, ecografía abdominal, gammagrafía y ecografía tiroideas y test de Nuvacten® resultando normales o negativos. Las pruebas de imagen (TAC y RM abdominal) al diagnóstico mostraron una imagen nodular en la glándula suprarrenal izquierda no modificable al administrar contraste, así como un aumento de tamaño de dicha glándula, siendo la contralateral normal. Este hallazgo no se modificó en los controles posteriores. El metabolismo fosfocálcico, vitamina D, hemoglobina glicosilada y fructosamina fueron normales descartándose hipoparatiroidismo y alteración del páncreas endocrino asociados. Desde el diagnóstico se realizó tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (25 mg/m²/día), 9-(fluorhidrocortisona (0,05 mg/día) y levotiroxina (1 mcg/Kg/día). La hiperpigmentación desapareció completamente a los 9 meses del inicio del tratamiento. Comenzó su desarrollo puberal a los 12 años, presentó la menarquia a los 13,5 años y alcanzó su talla genética. Sus ciclos menstruales son regulares. Posteriormente se mantuvo asintomática, y únicamente presentaba positividad de anticuerpos antisu-
prarrenales y antitiroperoxidasa, con tendencia a la macrocitosis en el hemograma sin anemia asociada.

A los 18,5 años, sin semiología disfuncional tiroidea asociada, presentó una tumoración laterocervical derecha dolorosa, blanda, no adherida a planos profundos que parecía depender del tiroides, motivo por el cual se realizó ecografía cervical informada como imagen sólida heterogénea de 2,5 cm. La PAAF dirigida por ecografía mostró una morfología celular compatible con carcinoma papilar de tiroides, diagnóstico que se confirmó en el estudio histológico tras realizar tiroidectomía total con linfadenectomía.

Conclusiones. El síndrome poliglandular autoinmune tipo II consiste en insuficiencia suprarrenal primaria con enfermedad tiroidea autoinmune o diabetes mellitus tipo 1 en el mismo individuo. Puede llevar asociado hipogonadismo, enfermedad celiaca, miastenia gravis, otros desórdenes inmunológicos y suele diagnosticarse en la 3ª o 4ª década de la vida.