

XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

CRECIMIENTO, METABOLISMO Y NUTRICIÓN. 0

1

TRATAMIENTO CON GH EN PACIENTES CON TALLA BAJA (< -2 DE) NACIDOS CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU) Y CON RESPUESTA DE GH A ESTÍMULOS AGUDOS > 10 NG/ML. RESULTADOS DE UN ENSAYO CLÍNICO DE DOS AÑOS DE DURACIÓN EN 170 PACIENTES PREPUBERALES (86 TRATADOS Y 84 NO TRATADOS)

R. Espadero¹, A. Carrascosa², D. Yeste², L. Audí², H. Wollmann³ y L. Fryklund⁴. Grupo Colaborativo Español Estudio del Retraso de Crecimiento Intrauterino.

¹Unidad Médica-Pfizer España. ²Hospital Materno-Infantil Valle de Hebrón. ³Medical Endocrine Care-Pfizer Germany. ⁴Endocrine Care Team-Pfizer Sweden. Alcobendas-Madrid.

Ciento setenta pacientes prepuberales con talla baja y RCIU (84 niños 8,0 ± 2,7 años y 86 niñas 7,4 ± 2,5 años) fueron incluidos (septiembre 2001-diciembre 2002) en un ensayo clínico participando 30 hospitales, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con GH (66 µg/kg/día) y estudiar aspectos moleculares relacionados con los ejes GH-IGF1 y Vitamina D. Presentamos resultados auxológicos y metabólicos. Criterios de inclusión: edad gestacional > 35 semanas, peso y/o longitud al nacer < -2DE, edad > 3años, estadio prepube-ral, altura < -2DE, no haber sido tratados con GH ni con fármacos anabolizantes, funciones tiroidea, gastrointestinal, renal, hepática y pulmonar normales, pico de GH > 10 ng/ml, crio-tipo normal en las niñas. Criterios de exclusión: daño cerebral neonatal, cromosopatías, malformaciones, enfermedades crónicas y terapia con esteroides. Durante el segundo año 18 pacientes tratados con GH y 12 no tratados entraron en pubertad. Los datos antropométricos (nacimiento y seguimiento) fueron analizados según patrones normales de crecimiento reportados recientemente en estudios transversales y longitudinales de la población española.

Un aumento significativo (p < 0,0001) en la VC, en la ganancia en talla, en los valores de IGF-1, IFGBP3 y en el cociente IGF1/IGFBP3 (datos no mostrados) fueron observados durante el tratamiento, junto a una disminución (p = 0,003) en el índice de masa corporal (IMC) y estos parámetros no se modificaron en el grupo no tratado (excepto el IMC). Un incremento y descenso significativos (p < 0,0001) en el HOMA y QUICKI, respectivamente, fue observado en el grupo tratado, sin modificaciones en el grupo no tratado (tabla 1).

En resumen, estos datos muestran incrementos significativos en la talla, junto a cambios en los índices de sensibilidad y resistencia a la insulina no ligados a incrementos en IMC en los pacientes tratados con GH, sin modificaciones significativas en los pacientes no tratados. Datos que concuerdan con los ya publicados.

Tabla 1. Datos clínicos y metabólicos en los pacientes tratados con GH y en los no tratados (Media ± DS)

	Tratados con GH (n = 86)	No tratados con GH (n = 84)
Edad a la inclusión	8,0 ± 2,8	7,4 ± 2,4
Talla-SDS a la inclusión	-3,27 ± 0,63	-3,16 ± 0,81
Talla-SDS al año	-2,22 ± 0,82 ^a	-3,06 ± 0,75
Talla-SDS a los 2 años	-1,66 ± 0,93 ^a	-3,11 ± 0,87
VC 6-12 m previos inclusión (cm/a)	4,4 ± 1,1	4,7 ± 0,9
VC 1er año (cm/a)	10,6 ± 1,7 ^a	5,2 ± 1,3
VC 2º año (cm/a)	8,8 ± 1,1 ^a	5,2 ± 1,4
Ganancia cm (1º + 2º años)	18,8 ± 2,5	10,5 ± 2,1
Ganancia talla-SDS (1º + 2º años)	1,61 ± 0,84	0,06 ± 0,76
IMC-SDS a la inclusión	-0,72 ± 1,1	-0,87 ± 0,99
IMC-SDS a los 2 años	-0,52 ± 0,93 ^b	-0,84 ± 0,82 ^c
HOMA basal	1,4 ± 1,1 (n = 76)	1,4 ± 1,1 (n = 72)
HOMA al año	3,1 ± 2,4 ^a (n = 81)	1,4 ± 0,9 (n = 58)
HOMA a los 2 años	3,1 ± 2,4 ^a (n = 76)	1,5 ± 1,0 (n = 41)
QUICKI basal	0,384 ± 0,041 (n = 76)	0,387 ± 0,058 (n = 72)
QUICKI al año	0,338 ± 0,034 ^a (n = 81)	0,380 ± 0,041 (n = 58)
QUICKI a los 2 años	0,338 ± 0,038 ^a (n = 76)	0,376 ± 0,041 (n = 41)

^ap < 0,0001; ^bp = 0,003; ^cp = 0,02 vs correspondientes valores basales.

2

EL POLIMORFISMO DELECCIÓN DEL EXÓN 3 DEL GEN DEL RECEPTOR DE GH (D3-GHR) NO INFLUYE SOBRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GH EN PACIENTES PREPUBERALES NACIDOS CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU) Y TALLA BAJA (< -2DE). RESULTADOS DE UN ENSAYO CLÍNICO PROSPECTIVO DE DOS AÑOS DE DURACIÓN EN 68 PACIENTES TRATADOS CON GH (66 µG/KG/D) Y EN 72 NO TRATADOS

A. Carrascosa Lezcano¹, C. Esteban¹, R. Espadero², M. Fernández-Cancio¹, P. Andaluz¹, M. Clemente¹, L. Audí¹, H. Wollmann³ y L. Fryklund⁴. Grupo Colaborativo Español Estudio del Retraso de Crecimiento Intrauterino.

¹Hospital Materno-Infantil Valle de Hebrón. ²Unidad Médica-Pfizer España. ³Medical Endocrine Care-Pfizer Germany. ⁴Endocrine Care Team-Pfizer Sweden. Barcelona.

Los genotipos d3-GHR han sido asociados a la intensidad de la respuesta al tratamiento con GH en pacientes con RCIU, talla baja idiopática, síndrome de Turner y déficit de GH siendo el genotipo d3/d3 el que presenta mejor respuesta y estos datos coinciden con estudios in vitro que muestran una mayor actividad biológica para ese genotipo. Sin embargo las series de RCIU comprenden pocos pacientes, los estudios son retrospectivos y los RCIU han sido analizados conjuntamente con pacientes con talla baja idiopática.

Tabla 1. **Parámetros antropométricos en pacientes con RCIU y talla baja durante dos años de seguimiento (media ± DS)**

	Tratados con GH (n = 86)			No tratados con GH (n = 84)		
Talla-SDS al inicio	-3,32 ± 0,62			-3,24 ± 0,83		
Talla-SDS 1er año	-2,10 ± 0,74***			-3,10 ± 0,77		
Talla-SDS 2º año	-1,51 ± 0,90***			-3,14 ± 0,91		
Genotipos d3-GHR	d3/d3 (6)	d3/fl (32)	fl/fl (30)	d3/d3 (8)	d3/fl (33)	fl/fl (31)
VC 1er año (cm/a)	10,0 ± 1,5	10,6 ± 1,9	11,3 ± 1,5	4,7 ± 0,8	5,4 ± 1,0	5,4 ± 1,6
VC 2º año (cm/a)	8,5 ± 1,0	7,8 ± 1,1	8,3 ± 1,3	4,4 ± 0,7	4,9 ± 1,0	4,8 ± 1,0
Predicción VC 1er año	9,9 ± 0,9	10,3 ± 0,7	10,4 ± 0,6			
Residuales estudentizada	0,08 ± 1,26	0,28 ± 1,21	0,67 ± 0,95			

Las diferencias entre genotipos no fueron significativas; *Según Ranke et al (JCEM 2003; 88: 125-131).

Hemos analizado los genotipos d3-GHR en 140 pacientes prepuberales con RCIU y talla baja (< -2DE), (68 niños; 72 niñas; edad 6,9 ± 2,3 años), incluidos en un ensayo clínico prospectivo y controlado. 68 pacientes recibieron tratamiento con GH (66 µg/kg/d) durante 2 años y 72 no fueron tratados. Las edades, distribución por sexos y frecuencia de genotipos d3-GHR (d3/d3 9,0%; d3/fl 46,4%; fl/fl 44,6%) fueron similares en ambos grupos. Todos los pacientes permanecieron prepuberales durante los dos años de seguimiento.

Las tallas-SDS en el momento de la inclusión y la velocidad de crecimiento previa (VCP) fueron similares en ambos grupos. En el grupo tratado con GH, la VCP (4,5 ± 1,1 cm/a) aumentó significativamente (p < 0,0001) durante el primer (10,8 ± 1,7 cm/a) y el segundo (8,1 ± 1,2 cm/a) años de tratamiento y los aumentos fueron similares en los 3 genotipos d3-GHR (tabla 1). En el grupo no tratado, la VCP (4,8 ± 0,8 cm/a) no aumentó significativamente durante el primer (5,3 ± 1,3 cm/a) y segundo año (4,8 ± 1,0 cm/a) de seguimiento, y los valores fueron similares en cada genotipo d3-GHR (tabla 1).

En resumen los datos de nuestro ensayo clínico prospectivo y controlado no confirman que los genotipos d3-GHR se asocien a la intensidad de la respuesta a la terapia con GH (66 µg/kg/d) en niños prepuberales con RCIU y talla baja, ni a su crecimiento espontáneo.

3 LAS FRECUENCIAS DE GENOTIPOS DEL POLIMORFISMO DELECCIÓN DEL EXÓN 3 DEL GEN DEL RECEPTOR DE GH (D3-GHR) DIFIEREN ENTRE LOS NIÑOS TALLA BAJA (< -2 DS) NACIDOS CON RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU) (N = 247) Y LA POBLACIÓN CONTROL CON TALLA ADULTA NORMAL (N = 289)

L. Audí Parera¹, C. Esteban¹, R. Espadero², A. Pérez-Arroyo¹, R. Arjona¹, M. Clemente¹, A. Carrascosa¹, H. Wollmann³ y L. Fryklund⁴. Grupo Colaborativo Español Estudio del Retraso de Crecimiento Intrauterino.

¹Hospital Materno-Infantil Valle de Hebrón, ²Unidad Médica-Pfizer España, ³Medical Endocrine Care-Pfizer Germany, ⁴Endocrine Care Team-Pfizer Sweden. Barcelona.

Los genotipos del polimorfismo deleción del exón 3 del gen del receptor de GH (d3-GHR) han sido asociados a la intensi-

dad de la respuesta al tratamiento con GH en pacientes con RCIU, talla baja idiopática, síndrome de Turner y déficit de GH, siendo el genotipo d3/d3 el que presenta mejor respuesta. Estos datos coinciden con estudios in vitro que muestran una mayor actividad biológica del genotipo d3/d3. Sin embargo no se han descrito las frecuencias de genotipos y sus asociaciones con la talla en poblaciones adultas con crecimiento normal, ni se han comparado las frecuencias de genotipos en poblaciones con diversas patologías, RCIU y talla baja entre ellas.

Hemos analizado los genotipos d3-GHR en 289 adultos (127 hombres y 162 mujeres) con tallas normales (entre +2 y -2 DE) (controles) y en 247 pacientes (122 niños y 125 niñas) con RCIU y talla baja (< -2DE) y sin déficit de GH. Hemos comparado las frecuencias de genotipos y su asociación con la talla.

En la población adulta control las frecuencias de genotipos son similares en los dos sexos y en los grupos de tallas más altas (talla " +2DE y > +1DE, n = 59) y tallas intermedias (talla " +1DE y > -1DE, n = 170). Sin embargo, en el grupo de tallas más bajas (talla " -1DE y ≥ -2DE, n = 60), la frecuencia del genotipo d3/d3 fue significativamente inferior (p = 0,027) con respecto al grupo de tallas intermedias (tabla 1). La talla-SDS (media) es superior en el genotipo d3/d3, aunque sin significación estadística.

Las frecuencias de genotipos d3-GHR halladas en los pacientes con RCIU fueron similares en ambos sexos pero significativamente diferentes (p < 0,0001) a las halladas en la población adulta control, siendo superior la frecuencia del genotipo fl/fl (tabla 1). No se hallaron diferencias significativas entre los 3 genotipos para el peso ni la talla al nacer, la talla-SDS, el IMC-SDS, la VC-SDS, el IGF-I-SDS ni la IGFBP-3-SDS (datos no mostrados).

En resumen, nuestros datos muestran que la frecuencia del genotipo d3/d3 en la población control adulta con talla < -1 DE es la mitad que en el resto de la población. En los pacientes con RCIU y talla baja, la frecuencia del genotipo fl/fl es el doble a la hallada en la población control. Estos datos concuerdan con los estudios que muestran una mayor actividad biológica del genotipo d3/d3 y sugieren que el polimorfismo d3-GHR puede ser considerado como un factor que contribuye a la expresión fenotípica del crecimiento.

Tabla 1. Frecuencias de genotipos d3GHR en población adulta control y en pacientes con RCIU

p (test Chi cuadrado)	Población adulta control		Pacientes RCIU		
	≤ +2 & > +1	≤ +1 & > -1	p = 0,027 vs " +1 & > -1	≤ +2 & ≥ -2	p < 0,0001 vs Adultos " +2 & ≥ -2
Talla-SDS					-3,26 ± 0,74
Número de sujetos	59	170	60	289	247
Frecuencia d3/d3 (n)	15,3% (9)	18,2% (31)	6,7% (4)	15,2% (44)	11,3% (28)
Frecuencia d3/fl (n)	59,3% (35)	53,5% (91)	68,3% (41)	57,8% (167)	44,5% (110)
Frecuencia fl/fl (n)	25,4% (15)	28,3% (48)	25,0% (15)	27,0% (78)	44,2% (109)

4

CRECIMIENTO RECUPERADOR TRAS DOS AÑOS DE TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBINANTE EN NIÑOS MUY JÓVENES NACIDOS PEQUEÑOS PARA SU EDAD GESTACIONAL: EVALUACIÓN AUXOLÓGICA Y CLÍNICA

J. Argente Oliver¹, R. Gracia², L. Ibáñez³, A. Oliver², E. Borrajo⁴, A. Vela⁵, J.P. López-Siguero⁶, M.L. Moreno⁷ y F. Rodríguez-Hierro³. En representación del "Grupo Español de estudio PEG.

¹Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, ²Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. ³Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ⁴Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca. Murcia. ⁵Hospital de Cruces. Bilbao. ⁶Hospital Infantil Universitario. Madrid.

Introducción: Los niños nacidos "pequeños para su edad gestacional" (PEG) se definen por presentar un peso y/o longitud al nacimiento de al menos 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad gestacional (" -2 DE).

Aproximadamente el 3% de los nacidos se catalogan como PEG. Independientemente de que nazcan prematuramente o a término, la mayoría de los niños PEG muestran un patrón de crecimiento recuperador postnatal ("catch-up") que trata de normalizar su talla hacia los dos años de edad. Se estima que alrededor del 10% de los niños nacidos PEG permanecen bajos (talla inferior a -2 DE) durante la infancia. Aunque la mayoría de ellos no presentan deficiencia de hormona de crecimiento (GH), diferentes estudios internacionales han demostrado que el tratamiento con GH recombinante (GHR) determina una recuperación de la talla de estos niños en la infancia, el mantenimiento de una adecuada velocidad de crecimiento (VC), y el alcance de una talla adulta similar a su talla genética.

Objetivo: Investigar la eficacia y seguridad del tratamiento con GHR líquida (Norditropin® SimpleXx®) en niños nacidos PEG, iniciando el tratamiento precozmente, entre los 2 y los 5 años de edad cronológica.

Diseño del estudio: Ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorio, abierto, fase IIIb, de pacientes PEG que no hubieran experimentado catch-up recuperador antes de ser incluidos en el estudio, talla < P3 y VC < P50, con peso y/o longitud al nacimiento < P10 de las curvas de Lubchenco, edad cronológica entre 2 y 5 años, talla de los padres ≥ -2 DE (160 cm o más para el padre y 148 cm o más para la madre), respuesta normal a los tests de estimulación de GH (≥ 10 mg/l). Se establecieron dos gru-

pos: El grupo I (n = 39; 23 niños y 16 niñas) recibió tratamiento con GHR (0,06 mg/kg/día) desde el inicio durante 24 meses. El grupo II (n = 37; 14 niños y 23 niñas) permaneció sin tratamiento con GHR durante los primeros 12 meses, para iniciarlo inmediatamente después durante 12 meses, a la misma dosis que recibieron los pacientes del grupo I.

Resultados: La talla en DE para ambos grupos en todos los momentos del estudio para su EC, se refleja en la tabla. Los pacientes del grupo I alcanzaron el P25 de talla (-1,1 DE) y, los del grupo II, el P10 de talla (-1,6 DE). En ningún caso se produjo una aceleración patológica de la edad ósea. Los pacientes del grupo I que iniciaron el tratamiento a una EC < 4 años, muestran una mayor ganancia de talla a los 24 meses, estadísticamente significativa, al compararse con quienes lo iniciaron a una EC ≥ 4 años (p < 0,01). La terapia con GH supuso un incremento significativo de los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3. No se produjo ninguna anomalía ni en los parámetros bioquímicos ni hormonales de seguridad, ni se detectó ningún efecto secundario grave.

Mes de tt	Grupo	Media	Límites	IGF-I (ng/ml)	IGFBP3 (mg/l)
-6 m	I	-3,23 ± 0,13	-3,48/-2,98		
	II	-2,95 ± 0,13	-3,21/-2,69		
Basal	I	-3,18 ± 0,11	-3,40/-2,96	114,4 ± 8,6	3,22 ± 0,12
	II	-3,03 ± 0,11	-3,26/-2,81	106,2 ± 8,8	3,03 ± 0,12
+6 m	I	-2,24 ± 0,12	-2,46/-2,01	211,6 ± 14,4	3,95 ± 0,13
	II	-2,90 ± 0,12	-3,14/-2,67	111,9 ± 14,8	3,18 ± 0,14
+12 m	I	-1,77 ± 0,13	-2,02/-1,52	242,1 ± 14,1	4,17 ± 0,16
	II	-2,85 ± 0,13	-3,11/-2,59	112,7 ± 14,5	3,24 ± 0,16
+18 m	I	-1,39 ± 0,13	-1,65/-1,13	250,6 ± 17,1	4,22 ± 0,17
	II	-2,00 ± 0,13	-2,28/-1,74	216,3 ± 17,6	3,98 ± 0,18
+24 m	I	-1,09 ± 0,13	-1,35/-0,81	267,4 ± 18,4	4,29 ± 0,17
	II	-1,60 ± 0,13	-1,88/-1,33	237,8 ± 18,9	4,15 ± 0,17

Conclusiones: 1. El tratamiento con GHR es seguro y eficaz en niños PEG; 2. Cuanto más temprana es la edad de comienzo del tratamiento con GHR, mayor es el incremento de la talla después de 24 meses; 3. La dosis administrada de GHR no genera aumento patológico de la EO.

5

ESTUDIO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (RHGH) EN NIÑOS PREPUBERALES CON TALLA BAJA FAMILIAR

R. Peiró Aranda, A. Labarta Aizpún, J.I. Fanlo Villacampa, A. Saézn Moreno, I. Mayayo Dehesa y E. Ferrández Longás

¹Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. ²Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Zaragoza.

Introducción: El tratamiento con rhGH en la baja talla idiopática con pronóstico de crecimiento patológico ha sido aprobado recientemente por la FDA en EE.UU. El beneficio del uso de rhGH en la talla baja familiar es un tema en discusión.

Objetivo: Estudiar mediante ensayo clínico en fase IV la eficacia y seguridad del tratamiento con rhGH durante tres años en niños con TBF.

Pacientes y métodos: 19 niños prepuberales (10 mujeres y 9 varones) con una edad media de $6,59 \pm 2,29$ años diagnosticados de TBF (respuesta de GH mayor de 10 ng/ml en test de estimulación) tratados con rhGH líquida durante un periodo de tres años a una dosis farmacológica de 0,5 (primeros dos años) y 0,3 (tercer año) mg/kg/semana. Parámetros auxológicos: talla (T), peso (P), pliegue tricótipal (PTR), pliegue subescapular (PSE), edad ósea (EO) y velocidad de crecimiento (VC); los resultados se expresan en SDS en relación a los controles del Estudio Longitudinal Andrea Prader. Parámetros metabólicos: niveles séricos de IGF-I, IGFBP-3, insulina, glucemia, HbA1C, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos, T4 libre, TSH, GOT y GPT. Estudio estadístico: comparación de medias ($p < 0,05$)

Resultados:

Resultados auxológicos: Media (DS)

	basal (0) n 19	1º año n 18	2º año n 18	3º año n 16
T	-2,5 (0,5)	-1,5 (0,6)	-0,9 (0,6)	-0,5 (0,5)
P	-1,6 (0,6)	-1,2 (0,6)	-0,8 (0,6)	-0,6 (0,6)
PTR	-0,4 (1,0)	-1,7 (0,5)	-1,2 (0,6)	-1,0 (0,7)
PSE	-0,2 (0,9)	-0,9 (0,5)	-0,6 (0,5)	-0,7 (0,5)
EO	-1,3 (0,8)	-0,8 (1,1)	-0,6 (1,0)	-0,3 (1,1)
VC	-0,06 (1,2)	4,4 (1,7)	3,3 (1,5)	1,2 (1,5)

Resultados metabólicos: Media (DS)

	basal (0)	1º año	2º año	3º año
IGF-I	171,8 (146,9)	502,8 (213,5)	569,3 (310,7)	702,1 (331,6)
IGFBP-3	3,61 (1,1)	4,9 (1,2)	5,0 (1,9)	5,2 (1,1)
Insulina	13,8 (6,8)	19,6 (10,8)	12,7 (6,4)	11,1 (5,5)
Glucemia	72,1 (9,9)	85,5 (7,7)	83,2 (8,5)	80,9 (6,4)
HbA1C	4,6 (0,4)	4,9 (0,3)	4,9 (0,5)	5,6 (0,5)
Colesterol	158,8 (30,2)	167,1 (30,6)	170,8 (28,1)	160,7 (23,5)
HDL	47,8 (12,1)	50,2 (8,2)	58,3 (11,4)	55,1 (13,9)
LDL	100,1 (26,5)	99,8 (28,9)	104,4 (28,2)	97,3 (25,1)
Triglicéridos	58,2 (19,8)	70,8 (59,7)	43,5 (16,3)	43,2 (19,7)
T4 libre	12,9 (1,2)	12,9 (0,8)	13,4 (2,0)	13,7 (1,9)
TSH	2,9 (1,4)	2,8 (1,0)	2,0 (1,2)	2,5 (1,2)
GOT	28,1 (6,2)	26,5 (6,0)	25,3 (3,7)	25,4 (3,6)
GPT	18,6 (5,2)	20,7 (12,9)	16,8 (3,8)	18,0 (3,8)

Comparación de medias: 0 vs 1 y 0 vs 2: diferencias significativas en todos los parámetros. 0 vs 3: diferencias significativas en todos los parámetros excepto en el PTR. 1 vs 2: diferencias significativas en todos los parámetros excepto en el PSE y EO. 2 vs 3: diferencias significativas en todos los parámetros excepto en P, PSE y EO.

Comparación de medias: 0 vs 1: incremento significativo de IGF-I, IGFBP-3, glucemia, insulinemia. 0 vs 2: incremento significativo de IGF-I, IGFBP-3, glucemia y descenso significativo de la insulinemia, GOT y triglicéridos. 0 vs 3: incremento significativo de IGF-I, IGFBP-3, glucemia y descenso significativo de GOT y triglicéridos. 1 vs 2: incremento significativo de HDL. 2 vs 3: ausencia de diferencias significativas en todos los parámetros.

Conclusiones: 1. La administración de rhGH a dosis farmacológicas durante un periodo de tres años promueve eficazmente el crecimiento en niños/as con TBF existiendo un mayor incremento de la talla (+2 SDS) que de la edad ósea (+1 SDS). 2. El tratamiento produce un incremento significativo de los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3 a lo largo de los 3 años de evolución. 3. Se ha observado un incremento significativo de la glucemia a lo largo de los 3 años, a pesar de mantenerse siempre dentro de la normalidad y sin alteración en los niveles de insulina ni de hemoglobina glicada, y no se ha modificado el metabolismo lipídico, función tiroidea ni los niveles de transaminasas. 4. El tratamiento ha sido bien tolerado y no se ha registrado ningún efecto adverso.

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de Laboratorios Novo Nordisk.

6

LA VITAMINA D ESTIMULA LA EXPRESIÓN DE GENES DEL EJE GH-IGFS Y POTENCIA EL EFECTO DE GH PARA REVERTIR LA INHIBICIÓN PRODUCIDA POR LOS GLUCOCORTICOIDES EN CÉLULAS DEL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO HUMANO

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

Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Introducción: El tratamiento crónico con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (GC) tiene un efecto inhibitor del crecimiento esquelético. El cartílago de crecimiento y el hueso son tejidos diana para la vitamina D (Vit D) y los estados de deficiencia de esta hormona provocan, durante la infancia, raquitismo. En los estados de resistencia a la Vit D (humanos y ratón VDR^{-/-}) se produce un retraso de crecimiento.

Con el objetivo de analizar los mecanismos moleculares implicados en la inhibición del crecimiento esquelético producido tanto por el exceso de GC como por el déficit de Vit D, así como la interacción con los efectos directos de GH sobre el cartílago de crecimiento, se han estudiado los efectos de dexametasona (Dx), de Vit D y de GH sobre la proliferación y la expresión génica en condrocitos procedentes de cartílagos epifisiales fetales humanos.

Materiales y métodos: Condrocitos procedentes de epifisis fetales humanas obtenidos en un primer pase de cultivo se han deprivado durante 48 h e incubado otras 48 h con Dx 10^{-9} a Dx 10^{-6} M, con Vit D 10^{-11} a 10^{-6} M, con GH (500 ng/ml) y las combinaciones entre Dx, Vit D y GH. Se ha determinado la proli-

Tabla1. Cantidades relativas de mRNAs con respecto al control (100) de genes regulados por Dx, VitD y GH. (media \pm EE) (* $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$)

	IGF-I	IGFBP3	GHR	IGF-IR	SOX9	COL2A1	Aggrecan	COMP
Dx 10-6 M	20 \pm 6**	8 \pm 2**	86 \pm 4*	183 \pm 28*	50 \pm 7**	27 \pm 6**	56 \pm 7*	267 \pm 84
VitD 10-6 M	1053 \pm 540	241 \pm 32*	425 \pm 96*	142 \pm 9*	67 \pm 6*	83 \pm 31	60 \pm 8*	162 \pm 19*
GH 500 ng/ml	306 \pm 189	133 \pm 29	149 \pm 32	99 \pm 21	116 \pm 18	210 \pm 131	81 \pm 15	123 \pm 30
Dx 10-6 + VitD 10-6 + GH	1520 \pm 1067	12 \pm 4*	158 \pm 44	131 \pm 25	48 \pm 16	21 \pm 17	52 \pm 23	230 \pm 151

feración celular (incorporación de timidina tritiada al DNA; $n = 25$) y analizado la regulación de la expresión génica de factores de crecimiento, receptores, factores de transcripción y proteínas de matriz intercelular (extracción del RNA total y cuantificación por PCR cuantitativa a tiempo real; $n = 8$).

Resultados: A) Proliferación: Dosis bajas de Dx (10^{-9} M) mantienen la proliferación (112%), sugiriendo que bajas concentraciones de GCs no interfieren con la proliferación basal mientras que concentraciones más elevadas (10^{-6} M) la inhiben (64%). Un efecto similar se observa con la incubación con VitD mientras que la GH no tiene ningún efecto significativo (104%). La adición de GH a Dx (10^{-6} M) y VitD (10^{-6} M) no revierte los efectos inhibitorios de Dx y VitD solas.

B) Expresión génica (tabla 1): La Dx inhibe, de forma dosis dependiente, la expresión de algunos genes del eje GH-IGFs (IGF-I, IGFBP3 y GHR), de factores de transcripción y de proteínas de la matriz intercelular (SOX9, COL2A1 y aggrecan) mientras que estimula la expresión otros genes del eje GH-IGFs (IGF-IR) y de la matriz (COMP). La Vit D, también de forma dosis dependiente, tiene un efecto en gran parte opuesto, estimulando la expresión de IGF-I, IGFBP3, IGF-IR, GHR y COMP mientras que inhibe la expresión de SOX9, COL2A1 y aggrecan. Tras la adición de Vit D, y de forma dosis dependiente, la GH no sólo revierte totalmente el efecto inhibitorio de la Dx sobre IGF-I y GHR sino que se observa una estimulación adicional de la expresión de estos dos genes.

Conclusión: En presencia de GC a concentraciones farmacológicas, la Vit D potencia el efecto de la GH, permitiendo obtener una estimulación significativa de la expresión de genes del eje GH-IGFs (principalmente GHR e IGF-I, pero no IGFBP3), en condrocitos del cartílago de crecimiento humano. Estos resultados concuerdan con la observación clínica según la cual los niños tratados con GH en el curso de una corticoterapia crónica consiguen mejorar el crecimiento esquelético, a condición de mantener niveles adecuados de Vit D.

7

DELECCIONES DE PAR1 EN EL FLANCO DISTAL 3' DEL GEN SHOX SON LA CAUSA MÁS FRECUENTE DE DISCONDROSTEOISIS DE LÉRI-WEILL (DLW) EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

K.E. Heath¹, S. Benito Sanz¹, D. Gorbenko del Blanco¹, M. Aza Carmona¹, P. Lapunzina², Á. Aragonés³, J.L. Lechuga⁴, R. Gracia², J. Argente¹ y Á. Campos Barros¹

¹Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, ²Universidad Autónoma de Madrid Hospital Universitario La Paz, ³Hospital Virgen de la Salud, Toledo, ⁴Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción: La discondrosteosis de Léri-Weill (DLW) se caracteriza por presentar talla baja disarmónica en conjunción

con la característica deformidad de Madelung. Se ha estimado que un 40-70% de casos de DLW presentan una anomalía del gen *SHOX*. El gen *SHOX* está localizado en la región pseudo-autosómica (PAR1) de los cromosomas sexuales. Las deleciones del gen *SHOX* son las anomalías más frecuentes, siendo detectadas en, aproximadamente, dos tercios de los casos de DLW. Mutaciones puntuales y pequeñas inserciones o deleciones del gen *SHOX* constituyen la anomalía detectada en el tercio restante. Estudios recientes en nuestro laboratorio han identificado la presencia de un nuevo tipo de deleciones de amplio rango en la región PAR1 localizadas en el flanco distal 3'- del gen *SHOX* de pacientes con DLW (Benito-Sanz et al, 2005). En todos los casos, se ha podido confirmar que dichas deleciones, aún sin afectar al gen *SHOX*, segregan claramente con el fenotipo. La demarcación de los extremos de las deleciones nos permitió determinar la existencia de un mínimo intervalo de 5kb común a todas las deleciones. La ausencia de otros genes o "ESTs" en el intervalo común, sugiere la posible presencia en el mismo de elementos reguladores de la transcripción del gen *SHOX*, y, por lo tanto, posiblemente implicados en el control del desarrollo esquelético.

Objetivos: Investigar la incidencia de deleciones/mutaciones en la región PAR1 en pacientes con DLW en la población española. Reevaluar la distribución y frecuencia de mutaciones en pacientes con DLW en la población española, incluyendo el análisis de la nueva clase de deleciones de PAR1 aguas abajo del gen *SHOX*.

Pacientes y métodos: La distribución y frecuencia de mutaciones del gen *SHOX* y deleciones de PAR1 ha sido analizada en un total de 26 familias españolas con DLW mediante una combinación de técnicas: MLPA, análisis de microsatélites y genotipado de SNPs, para el análisis de deleciones y dHPLC y secuenciación automática para la detección de mutaciones puntuales e inserciones/deleciones cortas en el gen de *SHOX*.

Resultados: Hemos identificado mutaciones en 17 de 26 de pacientes con DLW (65%): 11 deleciones de PAR1 localizadas aguas abajo del gen *SHOX*, 4 deleciones de PAR que incluyen al gen *SHOX* (23%) y dos mutaciones puntuales del gen *SHOX* (13%).

Conclusiones: 1. Las deleciones de PAR1 en el flanco distal 3'- del gen *SHOX* son la causa más frecuente de DLW en la población española, representando hasta el 65% de las mutaciones detectadas; 2. El hecho de que prácticamente todas las deleciones sean de distinto tamaño y presenten extremos no coincidentes, excluye la posibilidad de un efecto "Founder"; 3. Los pacientes afectados por la nueva clase de deleciones no presentan diferencias fenotípicas aparentes con respecto a los pacientes de DLW con defectos del gen *SHOX*; 4. El análisis de este nuevo tipo de deleciones de PAR1 debería ser incluido en el "screening" mutacional de pacientes con DLW, displasia de Langer (DML) y talla baja idiopática (TBI).

8

HETEROCIGOSIDAD COMPUESTA DE *LHX3* ASOCIADA A SÍNDROME DE DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA

Á. Campos Barros, L. Soriano Guillén, K.E. Heath y J. Argente Oliver

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: El síndrome de displasia septo-óptica (DSO) constituye una alteración del desarrollo embrionario, clínicamente heterogénea, que se caracteriza por presentar una triada de alteraciones anatómicas de imagen que pueden incluir atrofia del nervio óptico, hipoplasia hipofisaria y anomalías de la línea media del cerebro (agenesia del *corpus callosum* y *septum pellucidum*). Además, la DSO puede aparecer asociada a deficiencia de hormonas anterohipofisarias de grado variable, pudiendo presentarse tanto con un déficit aislado de GH, como con deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias (DCHH). Aunque la mayoría de los casos descritos son esporádicos, también se conocen formas familiares que se transmiten según un patrón de transmisión autosómico recesivo (fenotipo severo) o dominante (fenotipo más leve) asociado a mutaciones en el gen *HESX1* (3p21.2-p21.1). No obstante, el grado de penetrancia es variable, ignorándose aún las bases moleculares en la mayoría de los casos.

Objetivos: Investigar las bases moleculares de la DSO mediante el análisis de los genes de *HESX1*, *POU1F1*, *PROP1*, *LHX3* y *LHX4* en pacientes con un diagnóstico clínico de DSO y DCHH.

Paciente: Niña de 4 años y 11 meses al diagnóstico, con talla baja (-2,5 DE), nacida mediante cesárea a las 38 semanas de gestación que presentó hipoglucemia severa y shock neonatal. La RMN craneal demostró agenesia del *septum pellucidum* y atrofia de nervios ópticos y quiasma. Los estudios hormonales detectaron sucesivamente hipotiroidismo y deficiencia de TSH a la edad de 6 meses, deficiencia de GH y enlentecimiento de la velocidad de crecimiento (-2,9 DE) a la edad de 5 años, así como niveles indetectables de ACTH a la edad de 8 años, datos en conjunto compatibles con un diagnóstico de DCHH asociada a DSO.

Análisis genético: Las secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y regiones reguladoras de los genes de *HESX1*, *POU1F1*, *PROP1*, *LHX3* y *LHX4* se amplificaron mediante PCR a partir de ADN genómico. El análisis mutacional se realizó mediante dHPLC y secuenciación de los fragmentos en los que se identificó la presencia de heterodúplex.

Resultados: Los estudios moleculares excluyeron la presencia de mutaciones en los genes *HESX1*, *PROP1*, *POU1F1* y *LHX4*. El "screening" de *LHX3* detectó en el índice la presencia de dos mutaciones no descritas previamente en heterocigosis compuesta: una mutación puntual en el exón 6 que altera un residuo altamente conservado filogenéticamente, Arg309Pro, y una conversión c1494C > A en el flanco 3'-UTR no codificante del transcrito de *LHX3*, heredadas a través del alelo paterno y alelo materno, respectivamente. Ninguna de las mutaciones ha sido detectada en 100 cromosomas de controles sanos ni en un grupo de 35 pacientes con DCHH.

Conclusión: Se describe el primer caso de DSO asociado a mutaciones en el gen de *LHX3*. Dos mutaciones recesivas en *LHX3* han sido descritas previamente en dos familias con DCHH que presentaban un déficit de GH, TSH, PRL, LH y TSH

y rigidez cervical (Netchine *et al.*, *Nature Genetics* 2000; 25: 182-185). *LHX3* codifica una proteína homeodominio de la familia LIM que actúa como un factor de transcripción implicado desde fases tempranas en el control del desarrollo embrionario de las líneas celulares anterohipofisarias y cuya expresión es detectable en la adenohipofisis humana adulta. Estudios funcionales en curso investigan los mecanismos moleculares patogénicos de las mutaciones identificadas.

9

HIPERINSULINISMO NEONATAL: IMAGEN Y GENÉTICA

C. Fernández Ramos¹, G. Pérez de Nancrales², A. Pérez Legorburu¹, T. López-Euba², A. Aguirre Conde¹, M. Ribeiro³, L. Castaño²

¹Pediatría Hospital Basurto, ²Hospital Cruces, ³Service Hospitalier Frédéric Joliot. Vizcaya.

Introducción: El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente neonatal. Es una enfermedad heterogénea en la severidad clínica, en su forma histológica (forma focal o difusa) y en las alteraciones genéticas. La distinción entre la forma focal y difusa es muy importante ya que el tratamiento y pronóstico van a ser muy diferentes. El objetivo del tratamiento es evitar las hipoglucemias y el consecuente daño cerebral. La anomalía genética identificada en las formas focales no ha sido nunca descrita en las formas difusas.

Presentamos el caso clínico, imagen, genética y tratamiento de un hiperinsulinismo neonatal.

Caso clínico: Neonato procedente de embarazo de curso normal. Antecedentes familiares sin interés. Parto a término, ventosa, peso al nacimiento 4.250 gr (+2,6 DE), longitud: 52 cm (P97). Aspecto macrosómico. Fenotipo normal. Trasladado a nuestro hospital desde otro centro por hipoglucemias recurrentes y convulsión generalizada a las 36 horas de vida con glucemia de 10 mg/dl. Precisa aporte elevado de glucosa intravenosa junto al aporte enteral, hasta 21 mg/kg/día. Estudio metabólico: glucemia 13 mg/dl, insulina 42 mcU/ml, peptido C: 5,4 ng/ml, beta OH butirato bajo. GH, cortisol, amonio, ácidos grasos libres, aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos normal. No se obtiene respuesta al tratamiento con diazóxido por lo que se administra octreótido (6 µg/kg/día) con buena respuesta. Progresivamente se suspenden los aportes intravenosos de glucosa, estabilizándose la glucemia con alimentación enteral suplementada con dextrinomaltosa, inicialmente continua y posteriormente fraccionada. Se realizó un ensayo terapéutico con nifedipino no resultando eficaz. Mantiene buen control glucémico con un episodio aislado de hipoglucemia sintomática en el primer mes tras iniciar el tratamiento farmacológico. La dosis/ peso de octreótido permaneció estable durante su evolución. A los 4 meses de edad se realiza PET/CT con 18F-fluoro-L-DOPA en el que se visualiza lesión focal en parte caudal de páncreas. Resección de la lesión tras confirmación histológica intraoperatoria de forma focal. Curación.

Estudio genético: análisis completo de los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, examinándose mediante análisis de secuencia los 39 exones de *ABCC8* junto con las secuencias flanqueantes intrón-exón, y el único exón de *KCNJ11*. El paciente presenta una delección de 4 nucleótidos en el exón 24 (2965-2968del-

GAGA). El estudio familiar mostró que dicha alteración había sido heredada del padre. Se trata de una nueva mutación que genera un cambio en la pauta de lectura con la consiguiente pérdida de la región proteica donde residen los sitios de unión para la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP.

El estudio en el tejido hiperplásico podría confirmar la pérdida del alelo 11p15 materno que suponemos presenta nuestro caso, alteración descrita para las formas focales exclusivamente.

Conclusiones: 1. Señalar la importancia del PET/CT para la evaluación del hiperinsulinismo neonatal, ya que es un método no invasivo y diferencia entre forma focal y difusa localizando la lesión tal y como ya lo describen los centros que lo realizan. 2. Necesidad de seguir realizando estudios genéticos y moleculares que nos aporten datos sobre la herencia de esta enfermedad y poder establecer una relación genotipo-fenotipo que contribuya al abordaje terapéutico de los pacientes.

10 HIPERTRANSAMINEMIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

R. Tomasini, Y. Diego Dodino, G. Clemente, M. Albisu, M. Gussinyer y M. Carrascosa Antonio
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.

Introducción: La esteatosis hepática se está identificando de forma creciente en niños y adolescentes en ausencia de enfermedad metabólica y se considera la causa más frecuente de elevación silenciosa de los enzimas hepáticos. Los criterios diagnósticos son bioquímicos (elevación persistente de GOT y/o GPT superior 1.5 veces los valores normales para la edad), ecográfico (patrón de aumento de la sonolucencia) e histológico.

Objetivos: 1. Estimar la frecuencia de hipertransaminemia (incremento de 1.5 veces el valor del percentil 97 de una población control de similar edad) en una población de niños y adolescentes obesos. 2. Determinar la existencia de diferencias en los índices de insulinoresistencia, el perfil de lípidos plasmáticos y de marcadores inflamatorios en los niños y adolescentes obesos con hipertransaminemia respecto a los que no la presentan.

Pacientes y método: Estudio prospectivo de 105 pacientes (48 varones) de edades comprendidas entre los 8 y 16 años (12.6 ± 2.0) con un IMC $> +2$ DE. La población control está integrada por 27 sujetos (10 varones) de edad media similar: 12.1 ± 2.1 años. Se ha medido el perímetro cintura y de la cadera y se han determinado las concentraciones plasmáticas de las enzimas hepáticas: GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina y las fracciones de los lípidos plasmáticos: colesterol total, cLDL, cHDL, cVLDL, lipoproteína A, apolipoproteína A y apolipoproteína B y de los parámetros inflamatorios: PCR, homocisteína, ácido úrico y fibrinógeno. Se calcularon los índices de insulinoresistencia: HOMA y Quicki.

Resultados: La frecuencia de hipertransaminemia en los sujetos obesos fue del 10.4%. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el IMC de los pacientes obesos con hipertransaminemia respecto a los que no la presentan. Los pacientes obesos con hipertransaminemia presentan valores más elevados y estadísticamente significativos del perímetro

de la cintura (89.6 ± 11.8 vs. 92.6 ± 13.4 ; $p = 0.02$), del índice cintura/cadera (0.84 ± 0.07 vs. 0.90 ± 0.05 , $p = 0.007$), de las concentraciones plasmáticas en ayuno de la insulina (21.3 ± 11.5 vs. 28.3 ± 15.1 ; $p < 0.05$), del índice HOMA (4.1 ± 2.2 vs. 6.0 ± 3.9 ; $p < 0.05$), del índice Quicki (1.79 ± 0.21 vs. 1.91 ± 0.4 ; $p < 0.05$) y de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos (96.2 ± 61.8 vs. 131.5 ± 51.5 ; $p = 0.008$). Entre los parámetros inflamatorios evaluados no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones.

Conclusiones: El 10,4% de los niños y adolescentes obesos de nuestro estudio presentan de forma asintomática hipertransaminemia. Los niños y adolescentes obesos con hipertransaminemia presentan mayor perímetro de cintura, concentraciones de triglicéridos plasmáticos más elevadas y mayor insulinoresistencia con relación a los pacientes obesos con cifras de transaminasas normales. El depósito de grasa visceral podría determinar importantes alteraciones metabólicas, que podrían estar implicadas en la génesis de la enfermedad hepática relacionada con la obesidad (esteatohepatitis).

11 ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

D. Yeste Fernández, T. Rosangela Dodino, G. González, C. Clemente, M. Albisu, M. Gussinyer y M. Carrascosa Antonio
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona.

Introducción: La obesidad infantil se considera una situación de riesgo para el desarrollo futuro de enfermedad cardiovascular y de diabetes tipo 2.

Objetivo: Conocer si la obesidad en la infancia y adolescencia determina la existencia de diferencias metabólicas en el perfil de lípidos y marcadores inflamatorios con relación a la existencia de intolerancia a la glucosa.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo de 105 pacientes (48 varones) de edades comprendidas entre los 8 y 16 años (12.6 ± 2.0) con un IMC $> +2$ DE. La población control está integrada por 27 sujetos (10 varones) de edad media similar: 12.1 ± 2.1 años. Se ha determinado la presión arterial, el perímetro cintura y de la cadera, y se les practicó un TTOG. Las fracciones de los lípidos plasmáticos analizados han sido: colesterol total, cLDL, cHDL, cVLDL, lipoproteína A, apolipoproteína A y apolipoproteína B y entre los parámetros inflamatorios: la PCR, la homocisteína, el ácido úrico y el fibrinógeno. Los resultados del TTOG se evaluaron según los criterios de la OMS y se calcularon parámetros de secreción y sensibilidad a la insulina.

Resultados: La frecuencia de la intolerancia a la glucosa en los sujetos obesos fue del 15,8%. Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos en los pacientes obesos con intolerancia a la glucosa son más elevadas y estadísticamente significativas (145.3 ± 122.6) con relación a la población obesa sin intolerancia a la glucosa (93.4 ± 43.6) y la población control (74.2 ± 35.3); $p = 0.006$. Las concentraciones plasmáticas de cHDL en los sujetos obesos con intolerancia a la glucosa son más bajas y estadísticamente significativas (42.4 ± 12.2) con relación a la población obesa sin intolerancia a la glucosa (46.1 ± 8.3) y la población control (49.2 ± 10.7); $p = 0.03$. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el resto de

fracciones lipídicas evaluadas. Entre los parámetros inflamatorios evaluados, solo las concentraciones plasmáticas de ácido úrico de los pacientes con intolerancia a la glucosa son más elevadas y estadísticamente significativas ($5,2 \pm 1,1$) con relación a la población de pacientes obesos sin intolerancia a la glucosa ($4,5 \pm 1,3$) y la población control ($4,0 \pm 0,7$); $p = 0,01$. El perímetro de la cintura y de la cadera y el índice cintura/cadera es más elevado y estadísticamente significativa en los sujetos obesos con intolerancia a la glucosa con relación al resto de poblaciones evaluadas. En análisis de regresión múltiple fueron variables predictoras de la glucemia a los 120 minutos del TTOG: el índice cintura/cadera y la concentración plasmática de triglicéridos.

Conclusiones: Los niños y adolescentes obesos con intolerancia a la glucosa presentan un perfil de lípidos plasmáticos más aterogénico, y un incremento de los parámetros indicativos de depósito de grasa visceral que pueden determinar un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular. Nuestro estudio pone de relieve que en los niños y adolescentes obesos con intolerancia a la glucosa ya están presentes algunas de las consecuencias metabólicas de la obesidad descritas en poblaciones adultas y que integran el síndrome metabólico.

12

RELACIÓN DE LOS NIVELES DE ADIPONECTINA CON EL METABOLISMO HIDROCARBONADO Y LIPÍDICO EN LA OBESIDAD INFANTIL

G.A. Martos Moreno, V. Barrios, Ó. Rubio, J. Pozo, F. Hawkins y J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: La adiponectina es un péptido de producción adipocitaria implicado en el metabolismo de los hidratos de carbono, incrementando la sensibilidad a la acción de la insulina y la captación periférica de glucosa, así como en el metabolismo lipídico, promoviendo la oxidación de los ácidos grasos y la actividad de la lipoproteína lipasa.

Objetivos: 1. Determinar la posible correlación de los niveles de adiponectina con los índices analíticos de sensibilidad a la insulina (HOMA y QUICKI) en niños prepúberales obesos; 2. Establecer la relación de los mismos con el índice de masa corporal (IMC), la masa grasa corporal total y el perfil lipídico de estos pacientes.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 41 pacientes prepúberales (Tanner I, 30 niños y 11 niñas), de raza caucásica, con un IMC de $+3,97 \pm 1,43$ D.E. para su edad y sexo. Tras un ayuno nocturno de 12 horas, se determinaron los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, así como de adiponectina por radioinmunoensayo (Linco®, USA). La masa grasa corporal se determinó mediante DEXA (Hologic 4500). Los índices de resistencia insulínica se determinaron de acuerdo con las siguientes fórmulas: $HOMA = \text{glucemia (mmol/l)} \times \text{insulina } (\mu\text{UI/ml}) / 22,5$; $QUICKI = 1 / (\log \text{insulina } [\mu\text{UI/ml}] + \log \text{glucemia [mg/dl]})$.

Resultados: No se encontraron diferencias en ninguno de los parámetros estudiados entre ambos sexos. Los niveles circulantes de adiponectina no mostraron correlación con el IMC ($r = 0,06$; $p = 0,69$) ni con la cantidad de grasa corporal total

($r = 0,03$; $p = 0,85$). Los valores de los índices HOMA y QUICKI fueron $3,23 \pm 1,63$ y $0,33 \pm 0,02$, respectivamente. Se observó una correlación inversa del HOMA y directa del QUICKI, con los niveles de adiponectina (fig. 1A y 1B). Por otra parte, este péptido adipocitario mostró una correlación directa con los niveles de colesterol HDL (fig. 1C) e inversa con los niveles de triglicéridos (fig. 1D).

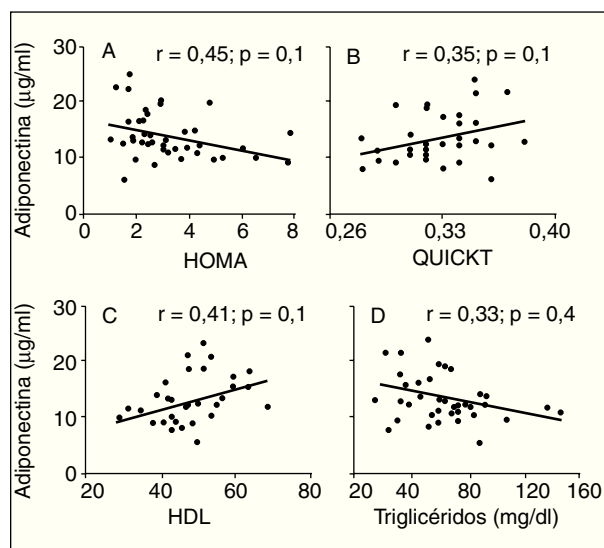


Figura 1. Correlación lineal entre los niveles circulantes de adiponectina y los índices HOMA y QUICKI, niveles de HDL y niveles de triglicéridos.

Conclusiones: 1. La cantidad de grasa corporal total no es el principal determinante de los niveles de adiponectina en el niño obeso. 2. La relación existente entre los niveles de adiponectina y los parámetros del metabolismo glucídico y lipídico, sugiere su potencial implicación en la predisposición al desarrollo del síndrome metabólico en los niños obesos.

13

AFECTACIÓN DIFERENCIAL DE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN EL NIÑO OBESO CON Y SIN RESISTENCIA A LA INSULINA

G.A. Martos Moreno, V. Barrios, Ó. Rubio, G. Martínez, M.T. Muñoz-Calvo y J. Argente

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Introducción: La resistencia a la acción de la insulina en la obesidad está implicada en el desarrollo del síndrome metabólico junto con la dislipemia, el acúmulo de grasa troncular y la hipertensión arterial. La adiponectina es un péptido de producción adipocitaria implicado en el metabolismo de los hidratos de carbono, incrementando la sensibilidad a la acción de la insulina y la captación periférica de glucosa, así como en el metabolismo lipídico, promoviendo la oxidación de los ácidos grasos y la actividad de la lipoproteína lipasa.

Objetivos: 1. Investigar si los niños obesos prepúberes con resistencia insulínica asocian mayores alteraciones del resto de componentes del síndrome metabólico que aquellos sin resistencia. 2. Evaluar la existencia de diferencias en los niveles circulantes de adiponectina entre ambos grupos.

Pacientes y métodos: Se estudiaron 41 pacientes prepuberales (Tanner I, 30 niños y 11 niñas), de raza caucásica, con un IMC de $3,97 \pm 1,43$ D.E. para su edad y sexo. En ellos se registraron el IMC, el índice cintura/cadera y la tensión arterial. Tras un ayuno nocturno de 12 horas, se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG) (1,75 g/kg, máximo 75 g) para determinaciones de glucemia e insulina. Asimismo, se analizaron los niveles basales de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, así como de adiponectina por radioinmunoensayo (Linco®, USA). La masa grasa corporal se determinó mediante DEXA (Hologic 4500). Se consideraron resistentes a la acción de la insulina a los pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios: insulina basal > 15 μ UI/ml o pico de insulina > 150 μ UI/ml o insulina tras 120 minutos de SOG > 75 μ UI/ml. El índice HOMA y la tensión arterial media (TAM) se calcularon de acuerdo con las siguientes fórmulas: $HOMA = \text{glucemia (mmol/l)} \times \text{insulina } (\mu\text{UI/ml}) / 22,5$; $TAM = TAD + 1/3 \times (TAS - TAD)$.

Resultados: No se encontraron diferencias en ninguno de los parámetros estudiados entre ambos sexos. Los pacientes resistentes a la insulina presentaban mayor índice HOMA, IMC, porcentaje de grasa corporal total, índice de grasa tronco/miembros inferiores, triglicéridos y cociente LDL/HDL y menores niveles de adiponectina que los no resistentes. No se observaron diferencias en la tensión arterial media ni en el índice cintura/cadera.

	Resistentes	No resistentes	Significación
Pacientes	n = 22	n = 19	
Índice HOMA	$4,42 \pm 0,42$	$2,14 \pm 0,15$	$p < 0,001$
IMC (DE)	$4,40 \pm 0,28$	$3,54 \pm 0,24$	$p < 0,05$
Grasa corporal total (%)	$41,44 \pm 0,63$	$38,55 \pm 0,73$	$p < 0,01$
Cociente grasa tronco/ miembros inferiores	$1,11 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,05$	$p < 0,05$
Adiponectina (μ g/ml)	$12,13 \pm 0,55$	$15,07 \pm 1,12$	$p < 0,05$
Cociente LDL/HDL	$2,6 \pm 0,15$	$2,1 \pm 0,09$	$p < 0,05$
Triglicéridos (mg/dl)	$78,36 \pm 6,29$	$50,75 \pm 4,52$	$p < 0,001$

Conclusiones: 1. La resistencia a la acción de la insulina se asocia a mayores alteraciones de otros componentes metabólicos y antropométricos del síndrome metabólico en la obesidad infantil. 2. Los niveles de adiponectina y la DEXA pueden ser de utilidad en la evaluación del riesgo de síndrome metabólico en el niño obeso.

14 CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS (INTERLEUKINA 6 Y FRACCIONES SOLUBLES DE LOS RECEPTORES 1 Y 2 DEL TNF α) Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

D.Y. Fernández, T. Rosangela Clemente, M. Albisu, M. Gussinyer, M. Broch, M. Vendrell¹, J. Richart¹ y C. Carrascosa Antonio¹

¹Hospital Vall d'Hebron. Hospital San Joan XXIII. Barcelona.

Introducción: La interleukina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa a través de la activación de sus receptores de membrana parecen intervenir en el mecanismo de la inflamación y la resistencia a la insulina asociado a la obesidad.

Objetivos: 1. Examinar las relaciones existentes entre el grado de adiposidad, los índices de insulinoresistencia, parámetros

inflamatorios y las concentraciones de lípidos plasmáticos con las concentraciones plasmáticas de interleukina 6 (IL6) y las fracciones solubles 1 y 2 de los receptores de TNF-alfa (sTNFR1 y sTNFR2) en una población de niños y adolescentes obesos. 2. Establecer si las concentraciones de estas citoquinas son diferentes en los sujetos obesos con relación a la existencia de intolerancia a la glucosa.

Pacientes y método: Estudio prospectivo de 105 pacientes (48 varones) de edades comprendidas entre los 8 y 16 años ($12,6 \pm 2,0$) con un IMC $> +2$ DE. La población control está integrada por 27 sujetos (10 varones) de edad media similar: $12,1 \pm 2,1$ años. Se ha determinado la presión arterial, el perímetro cintura y de la cadera, y se les practicó un TTOG. Las fracciones de los lípidos plasmáticos analizados han sido: colesterol total, cLDL, cHDL, cVLDL, lipoproteína A, apolipoproteína A y apolipoproteína B y entre los parámetros inflamatorios: la PCR, la homocisteína, el ácido úrico y el fibrinógeno. Los resultados del TTOG se evaluaron según los criterios de la OMS y se calcularon parámetros de secreción y sensibilidad a la insulina. Los niveles en plasma de sTNFR 1 y 2 y de la IL6 se determinaron mediante enzimmunoensayo de fase sólida en placa de microtitulación y tipo sándwich.

Resultados: Las concentraciones plasmáticas de IL6 en los pacientes obesos con intolerancia a la glucosa son más elevadas y estadísticamente significativas ($2,7 \pm 1,1$) con relación a la población obesa sin intolerancia a la glucosa ($1,9 \pm 0,9$) y la población control ($1,4 \pm 0,6$); $p = 0,004$. Se ha observado una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los valores de IL6 y los valores de IMC ($r = 0,33$, $p < 0,001$), perímetro de la cintura y cadera ($r = 0,33$ y $r = 0,32$ respectivamente, $p < 0,001$), con la insulina ($r = 0,27$, $p < 0,001$), los triglicéridos plasmáticos ($r = 0,25$; $p < 0,001$) y con el cVLDL ($r = 0,37$; $p < 0,001$). Esta correlación es negativa y estadísticamente significativa con el colesterol total ($r = -0,22$, $p < 0,01$), cLDL ($r = -0,24$; $p < 0,001$) y el cHDL ($r = -0,32$, $p < 0,001$). Las concentraciones plasmáticas de sTNFR 1 y 2 no muestran diferencias estadísticamente significativas entre las tres poblaciones evaluadas. Se ha observado una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los valores de sTNFR 1 y 2 y los valores de PCR ($r = 0,23$ y $r = 0,24$ respectivamente; $p < 0,001$). No se han hallado correlaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones de sTNFR y los índices de insulinoresistencia, los parámetros antropométricos y los lípidos plasmáticos.

Conclusiones: Las concentraciones plasmáticas de IL6 están muy directamente relacionadas con el desarrollo de insulinoresistencia y del síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos. Las concentraciones plasmáticas de las fracciones solubles 1 y 2 del TNF parecen estar más implicadas en la respuesta inflamatoria de baja intensidad asociada a la obesidad.

15 VALORACIÓN DE PARÁMETROS INFLAMATORIOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS

P. Sol Ventura, M. Llopis¹, C. Pastor¹, M. Murillo y J. Bel

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Introducción: La asociación de obesidad y inflamación ha sido bien documentada en los adultos. Los datos relativos a

esta asociación en la infancia y adolescencia son todavía escasos.

Objetivo: Estudiar parámetros de inflamación en un grupo de niños obesos (IMC pc > 97) y compararlos con un grupo control (IMC pc < 85). Estudiar además la relación de la respuesta inflamatoria con el síndrome metabólico (SM).

Métodos y pacientes: se estudiaron 104 niños obesos con edades entre 3 y 17 años (media 11,09), y 24 controles con edades entre 1 y 20 años (media 8,01). Se evaluaron las siguientes variables inflamatorias: PCR, papp-a, IL-6 y TNF α (tabla 1). Se estudiaron estos parámetros en los pacientes obesos con y sin síndrome metabólico (alteración del metabolismo de hidratos de carbono \pm alteración perfil lipídico \pm hipertensión) (tabla 2).

Resultados:

Tabla 1: Comparación de pacientes obesos y controles (media \pm DE)

	Control (n = 24)	Obesos	p
PCR	1,1 \pm 1,7	3,4 \pm 3,7 (n = 97)	0,05
Papp-a	1,1 \pm 1,09	1,08 \pm 0,82 (n = 104)	0,9
IL-6	2,46 \pm 0,9	2,54 \pm 1,26 (n = 104)	0,7
TNF α	8,5 \pm 3,49	6,74 \pm 2,28 (n = 104)	0,03

Tabla 2: Pacientes obesos con y sin síndrome metabólico (media \pm DE)

	P. obesos sin síndrome metabólico	P. obesos con síndrome metabólico	p
IMC	3,6 \pm 1,6 (n = 58)	4,5 \pm 1,7 (n = 26)	0,043
PCR	3,1 \pm 3,1 (n = 65)	4,7 \pm 5,1 (n = 26)	0,83
Papp-a	1,1 \pm 0,8 (n = 65)	0,9 \pm 0,8 (n = 26)	0,33
IL-6	2,5 \pm 1,2 (n = 65)	2,6 \pm 1,1 (n = 26)	0,65
TNF α	6,6 \pm 2,4 (n = 65)	6,7 \pm 2,3 (n = 26)	0,97

Se encontraron correlaciones positivas significativas ($p < 0,01$) entre:

IMC y PCR

IL-6 y PCR

TNF α y IL-6

Conclusiones: Los pacientes obesos presentan un aumento significativo de la PCR en relación a la población normal.

El resto de marcadores inflamatorios (papp-a, IL-6, TNF α) no están significativamente elevados en la población obesa, respecto a la población normal.

Los pacientes obesos con síndrome metabólico no presentan unos marcadores inflamatorios (PCR, papp-a, IL-6 y TNF α) significativamente diferentes de los pacientes obesos sin síndrome metabólico.

La PCR, IL-6 y el TNF α se encuentran correlacionados entre sí.

16

ÍNDICE DE MASA CORPORAL, DIETA MEDITERRÁNEA, ANSIEDAD E IMAGEN CORPORAL EN UN GRUPO DE PREADOLESCENTES DE AMBOS SEXOS, ANTES Y DESPUÉS DEL PROGRAMA DE TRATAMIENTO INTEGRAL PARA LA OBESIDAD INFANTIL: "NIÑ@S EN MOVIMIENTO"

S. Gussinyer Canabal, N. García, M. Gussinyer, D. Yeste, M.

Albisu, M. Clemente y A. Carrascosa.

Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción: El programa "Niñ@s en movimiento" está dirigido a modificar aspectos psicológicos, actividad física y hábitos nutricionales.

Objetivos: Detener el aumento de peso mediante una dieta normocalórica y equilibrada; mejorar la calidad de la dieta mediterránea, el grado de ansiedad y el de satisfacción corporal.

Pacientes y métodos: 43 niños (26 mujeres y 17 varones) de 7 a 12 años de edad de ambos sexos con sobrepeso u obesidad.

Aplicación del programa para el tratamiento de la obesidad infantil "Niñ@s en movimiento" (11 sesiones semanales de una hora y media de duración). Antes y después del programa: Índice de masa corporal (IMC), Test de dieta mediterránea (TDM), Test de Ansiedad (CMAS-R), Test de satisfacción corporal.

Resultados: De los 43 pacientes el 84% disminuyeron el IMC (n = 36). El IMC fue estadísticamente menor al finalizar el programa (28,5,5 \pm 4,04 frente a 27,5 \pm 4,03 respectivamente; P = 0,000). La puntuación total del Test de la Dieta Mediterránea fue estadísticamente mayor al finalizar el programa (8,0 \pm 1,8 frente a 4,7 \pm 1,8; P = 0,000). Aumentó la proporción de niños que consumían diariamente: fruta (57,1% al inicio frente a 85,6% al final), verdura (42,9% frente a 84,6%), pescado (59,5% frente a 78%), desayuno de lácteos (66,7 frente a 97,6%), desayuno de un cereal o derivado (52,4% frente a 92,7%). El grado de ansiedad fue estadísticamente menor al finalizar el programa: 53,59 \pm 27,38 frente a 44,31 \pm 23,25; p = 0,021. En cuanto a la satisfacción corporal se observó un aumento significativo al término del programa (6,8 \pm 1,6 frente a 7,5 \pm 1,5 respectivamente; P = 0,000), asimismo se observó una mejor puntuación en cuanto a como creen que les valorarían sus amigos su aspecto físico (5,9 \pm 2,3 frente a 6,4 \pm 2,7; P = 0,000).

Conclusiones: Mediante la aplicación del programa "Niñ@s en movimiento" se observó: una disminución en el IMC, un aumento en la calidad de la dieta mediterránea, una mejoría de la ansiedad y una mayor satisfacción corporal.

17

TERAPIA DE GRUPO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD INFANTIL

B. Bonet Serra, C. Quintanar Rioja, A. Sentchordi Montane, L.

Espino Hernández, M. Pérez-Lescure-Picarzo y J. Rivas Crespo

Área de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcón. Facultad de Medicina. Universidad San Pablo-CEU. Alcorcón. Madrid.

La obesidad constituye uno de los principales problemas sanitarios de los países desarrollados, con una prevalencia claramente en aumento. A pesar de la trascendencia del problema no existe una terapia eficaz, siendo el tratamiento

frustrante tanto para el paciente como para el pediatra al no conseguir que se pierda peso.

Objetivos: Estudiar en niños obesos, si la terapia en grupo facilita la pérdida de peso de forma más eficaz que la terapia individual.

Métodos: Se seleccionó a un grupo de 50 pacientes, 24 niños (12 adolescentes y 12 pre-adolescentes) y 26 niñas (6 pre-adolescentes y 20 adolescentes) que habían sido derivados a la consulta de Endocrinología Pediátrica por obesidad. En todos ellos se excluyeron causas endocrinológicas de obesidad, se realizó una encuesta dietética de una semana de duración en la que introdujeron cuando fue apropiado modificaciones en su dieta para disminuir la ingesta calórica. Inicialmente los niños fueron vistos trimestralmente, por lo menos durante un año, momento en que se inició la terapia de grupo. A partir de entonces las visitas fue mensual; con sus padres los pre-adolescentes y solos los adolescentes. En estas sesiones se comentan temas nutricionales, formas de mejora la actividad física, premiándose al niño/a que mejor haya realizado el tratamiento y conseguido la pérdida de peso. Los pacientes fueron seguidos durante dos años, uno con terapia individual y otros con terapia en grupo. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante una t-pareada entre los valores al inicio y al final de una u otra forma de tratamiento.

Resultados: En la tabla se muestra el z-score del IMC en las diferentes formas de tratamiento.

Forma de terapia

	z-score IMC (todos)		z-score IMC (niños)		z-score IMC (niñas)	
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Individual	4,6 ± 1,6	4,5 ± 1,2	4,2 ± 1,1	4,5 ± 1,0	5,0 ± 1,8	4,6 ± 1,4
En grupo	4,7 ± 1,4	4,3 ± 1,4 ^a	4,4 ± 1,3	3,9 ± 1,4 ^a	4,9 ± 1,4	4,6 ± 1,3 ^b

^a y ^b muestran las diferencias entre el z-score al inicio y al final del tratamiento; ^ap < 0,001; ^bp < 0,01. Cuando los pacientes fueron evaluados según su estadio puberal, el grupo de niñas adolescentes presentó los peores resultados, si bien también mostraron una disminución de la z-score del IMC con la terapia de grupo (p < 0,05).

Conclusiones: En niños y adolescentes obesos, la terapia en grupo es más eficaz para ayudar a perder peso y requiere menos recursos sanitarios.

18 AFECTACIÓN DEL DESARROLLO PSICOMOTOR AL AÑO DE EDAD POR DEFICIENCIA SEVERA DE YODO DURANTE EL EMBARAZO

A. Aguayo Calcena, G. Miranda, M. Espada², A. Vela, I. Rica, J.C. Vitoria, M.A. Busturia, M.A. Aniel-Quiroga, J.I. Pijoan L. Castaño y P. Martul. En nombre del grupo Probacem.

Hospital de Cruces. Barakaldo. ²Laboratorio de Normativa de Salud Pública. Bilbao. Cruces. Barakaldo. Vizcaya.

Es bien conocido que la deficiencia severa de aporte de yodo en las mujeres gestantes puede dar lugar a diversos problemas: mayor número de abortos, hipotiroidismo neonatal y retraso intelectual permanente en los niños nacidos de esta situación. En el presente estudio se ha buscado evaluar de forma precoz el desarrollo psicomotor de los niños en relación a la yoduria materna durante la gestación.

Material y métodos: Dentro del área asistencial de un hospital terciario se ha realizado un estudio de más de 3 años de duración en 2217 mujeres embarazadas. Entre otros parámetros se midió la yoduria al final del primer y segundo trimestre del embarazo. Para ello se tomó una muestra de orina en la que se determinó el yodo por HPLC y creatinina por cinética (ABX Diagnostics). La evaluación del desarrollo psicomotor se realizó al año de edad, utilizando el test de Brunet-Lezine (versión revisada), en 507 hijos de las mujeres estudiadas. Siempre por el mismo psicólogo quien desconocía los resultados analíticos previos. Un estudio simultáneo por parte de un pediatra no encontró alteraciones al evaluar el estado físico de los niños incluyendo su situación neurológica. Se excluyeron de este estudio los casos de prematuridad, embarazos gemelares e ingresos hospitalarios prolongados de los niños, y tratamientos tiroideos y alteraciones de TSH y/o T-4 libre durante el embarazo.

Resultados: Se realizaron dos grupos en relación a los niveles de yoduria de las madres en los dos trimestres: < 150 µgr./gr. creatinina (160 casos) y > 150 (75 casos). No se encontró una diferencia significativa en los resultados del test. Sin embargo cuando se compara el grado de desarrollo de los niños de madres con niveles extraordinariamente bajos de yoduria en ambos trimestres: < de 50 µgr./gr. creatinina (12 casos) con el grupo de los nacidos de madres con yodurias normales a lo largo del embarazo (> 150 µgr./gr. creatinina) la diferencia es significativa: 92,9 vs. 97,7 (p < 0.001).

Conclusiones: 1. Se encuentra un desarrollo psicomotor significativamente bajo en los hijos de mujeres con niveles muy bajos de yoduria a lo largo del embarazo. 2. Los niveles moderados o ligeramente bajos de yoduria materna no han influido en el desarrollo psicomotor de sus hijos al año de edad. 3.- Estos resultados se podrán complementar hacia los 4-6 años de edad al medir el grado de desarrollo intelectual con los tests apropiados (Weschler, WISC, etc.).

Este trabajo se realizó gracias a la ayuda económica de diversas instituciones: Fundación Salud 2000, Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, Beca José Igea de la SEEP y Fundación IKERTU.

19 DEFECTOS EPIGENÉTICOS EN EL LOCUS GNAS EN PACIENTES CON PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO IA

G. Pérez de Nanclares Leal, E. Fernández-Rebollo¹, I. Santin¹, B. García-Cuartero², S. Gaztambide^{1,3}, E. Menéndez⁴, M.J. Morales⁵, M. Pombo⁶, J.R. Bilbao^{1,3}, F. Barros⁷, W. Ahrens⁸, H. Jüppner⁹, O. Hiort⁸ y L. Castaño^{1,3}

¹Endocrinology and Diabetes Research Unit, Hospital de Cruces, Barakaldo, E48903, Basque Country, Spain. ²Pediatric Endocrinology Unit, Severo Ochoa Hospital, Leganés, Madrid, Spain. ³Departments of Medicine, Nursing and Pediatrics, University of Basque C. España

El pseudohipoparatiroidismo (PHP) consiste en un grupo heterogéneo de enfermedades endocrinas, que presentan como característica común la resistencia a la hormona paratiroidea (PTH). El PHP tipo I, asociado a una producción de AMPc y una excreción de fosfato desreguladas en respuesta a la PTH, se subdivide asimismo dependiendo de la presencia o ausencia de otras anomalías endocrinas, actividad de Gsα reducida, y los rasgos de la osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO): pacientes con

AHO y resistencia a PTH, TSH y otras hormonas son clasificados como PHP-Ia, siendo generalmente portadores de mutaciones en los exones de *GNAS*, por lo que la actividad de la proteína G se ve disminuida. Los pacientes con PHP-Ib presentan resistencia a la PTH sin AHO; genéticamente, la forma autosómica dominante de PHP-Ib se caracteriza por la pérdida de metilación en las regiones promotoras de *GNAS*.

El **objetivo** del presente trabajo fue la caracterización clínica y molecular de cinco pacientes con PHP Ia.

Material y métodos: Los trece exones codificantes del gen *GNAS* fueron amplificados mediante PCR y ambas hebras fueron secuenciadas mediante secuenciación directa. El estudio del estado de metilación se realizó mediante enzimas sensibles e insensibles a metilación y posterior amplificación mediante PCR con control interno.

Resultados: Los cinco pacientes fueron diagnosticados de PHP Ia en base a su elevada PTH que, en la mayoría de los casos, presentaban niveles de TSH ligeramente elevados y una pequeña disminución de $Gs\alpha$, así como características clínicas consistentes con un fenotipo AHO. A pesar de estos rasgos clínicos, al contrario que la mayoría de pacientes con PHP Ia, estos pacientes no tenían mutaciones puntuales en la región codificante del gen de la subunidad α de la proteína G estimuladora (*GNAS*). En cambio, todos ellos presentaban defectos en la metilación dentro de *GNAS*, un rasgo que se ha descrito previamente para PHP Ib. Más aún, uno de los pacientes, que presentaba una pérdida de metilación aislada en el exón A/B de *GNAS*, tenía también la delección de 3 kb en el gen *STX16* que se identifica frecuentemente con pacientes con PHP Ib.

Conclusiones: Los pacientes con resistencia hormonal y rasgos tipo AHO en los que se excluyen mutaciones en $Gs\alpha$ deberían ser estudiados para alteraciones epigenéticas en *GNAS*. *Trabajo parcialmente financiado por laboratorios Pfizer.*

20

CORRELACIÓN FENOTIPO/GENOTIPO EN EL SÍNDROME DE NOONAN (SN). ESTUDIO OBSERVACIONAL EN ANDALUCÍA

Luis López-Canti¹, Ramón Cañete², C. Jorge del Valle³, Rafael Espino¹, José Luis Barrionuevo⁴, Francisco Macías⁵, Enrique Caro⁶, José Luis Lechuga⁷, María José Martínez-Aedo⁸, Juan Pedro López-Siguero⁸, Rosa Espigares⁴ y Rosa Espadero⁹.

¹Hospital Virgen de Valme, Sevilla; ²Hospital Reina Sofía, Córdoba; ³Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ⁴Hospital Virgen de las Nieves, Granada; ⁵Hospital General de Jerez, Jerez; ⁶Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén, Jaén; ⁷Hospital Puerta del Mar, Cádiz; ⁸Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga; ⁹Pfizer, Madrid.

Objetivo: Correlación entre fenotipo y genotipo mediante el análisis molecular del gen *PTPN11* en todos los pacientes con diagnóstico clínico de SN.

Material y método: Se estudian 50 niños diagnosticados de SN según criterios de Van der Burgt (30 niños, 20 niñas) con una edad cronológica media de $10,0 \pm 5,2$ años (0,5-21,4). Se obtuvo el consentimiento informado para participar en el estudio de todos los padres y de los pacientes mayores de 12 años. El DNA fue obtenido de sangre por un método simple de precipitación [Miller et al. 1988]. Los exones 1, 2, 3, 4, 7, 8, 12, 13 y 14 del gen *PTPN11* fueron amplificados por la técnica de PCR usando los procesos básicos descritos por Tartaglia et al. [2002].

Resultados: Tenían facies típica 39 pacientes (78%) y facies sugestiva 11 (22%). En el 51% de los pacientes se identificó una mutación:

Mutación	328	923	854	179	1504	236	417	172	1472
DNA	G > A	A > G	T > C	G > C	T > G	A > G	G > C	A > G	C > A
Mutación (proteína)	E110K	N308S	F285S	G60A	S502A	Q79R	E139D	N58D	P491S

El 20% se localizó en el dominio N-SH2, el 13% en el C-SH2 y el 67% en el dominio PTP. La más frecuente fue el cambio de 923 A > G (Asn308Ser) en el exón 8. En el 73% de los casos fueron mutaciones aisladas y en el resto de los casos la mutación también se encontró en los progenitores.

Hallazgos	Mutación positiva	Mutación negativa
Facies Típica	48%	52%
Facies sugestiva	100%	0%
Estenosis pulmonar y/o ECG típico de HCl	69%	31%
Talla < P3	59%	41%
Pectum excavatum/carinatum	61%	39%
Historia familiar: 1 ^{er} grado definitivo	67%	33%
Retraso mental, Criptorquidia y Displasia linfática (todos)	50%	50%
Otros defectos cardiacos	56%	44%
Talla < P10	69%	31%
Tórax ancho	55%	45%
Historia familiar: 1er grado sugestivo	17%	83%
Retraso mental, Criptorquidia o Displasia linfática (uno de ellos)	45%	55%

Conclusiones: Se han detectado mutaciones en el gen *PTPN11* en el 51% de los casos estudiados, porcentaje superponible a lo publicado en la literatura. Nuestros resultados avalan la utilidad de los criterios de Van der Burgt para el diagnóstico de SN. La mutación N308S fue la más frecuentemente detectada. Asimismo, comunicamos la mutación E110K, que no ha sido descrita en la literatura.

21

DELECCIONES ATÍPICAS EN UNA SERIE DE 64 PACIENTES CON SÍNDROME DE SOTOS

P. Lapunzina Badia, L. Magano, P. Arias, I. Incera, A. Delicado, M.L. de Torres, M.A. Mori, I. Vallcorba, L. Fernández, M. Palomares, I. Lopez Pajares, R. Gracia
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

El Síndrome de Sotos (SS) o gigantismo cerebral se caracteriza por crecimiento acelerado, macrodolicocefalia, un *gestalt* facial característico, línea de implantación del cabello alta, pelo ralo, abombamiento frontal, manos y pies grandes, apetito "voraz", retraso de desarrollo y alteraciones del comportamiento. El gen *NSD1* responsable de este síndrome (mapea en 5q15, y cuya proteína actúa como receptor nuclear co-represor y co-activador) ha sido identificado en 2003. Los mecanismos moleculares responsables de la patología son las mutaciones puntuales del gen *NSD1* y las microdelecciones (de 1,8-2,2 Megabases) del gen que comprometen además algunos genes vecinos.

Presentamos una serie de 67 pacientes con diagnóstico presuntivo de Síndrome de Sotos en el que se ha realizado estudio molecular completo de la deleción mediante estudios de 6 microsátélites de la región y estudios específicos de MLPA. Entre los 64 pacientes, 5 han presentado microdeleción. Tres de ellos presentan deleciones típicas, sin embargo 2 pacientes presentan deleciones atípicas. Uno de ellos presenta una deleción en la región 5' del gen que compromete hasta el exón 5, y el otro paciente una deleción del NSD1 con duplicación de la región 5' de NSD1. Ambas deleciones atípicas pudieron ser identificadas mediante estudios de MLPA en DNA de los pacientes.

Las deleciones atípicas son infrecuentes en el Síndrome de Sotos, pero deben tenerse en cuenta en aquellos pacientes en los que estudios de microsátélites, Southern blot y el estudio mutacional completo del gen son negativos.

22 CRANEOFARINGIOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SECUELAS ENDOCRINOLÓGICAS A MEDIO Y LARGO PLAZO

J.J. Alcón Saez, C. Carles, M.F. Moreno, V. Albiach e I. Tarazona
Hospital General de Valencia. Hospital Infantil La Fe Valencia. Valencia.

Introducción: El craneofaringioma es, un relativamente poco común, tumor del Sistema nervioso central, observado más frecuentemente en niños que en adultos. Aunque histológicamente benignos, estos tumores recurren con frecuencia tras el tratamiento. Además dado que su crecimiento asienta cerca de estructuras intracraneales de vital importancia (vías ópticas, hipotálamo...) presentan una importante morbimortalidad debida tanto al crecimiento del tumor "per se", con la compresión de dichas estructuras, como a las complicaciones secundarias a su tratamiento.

Objetivo: Estudio descriptivo de los pacientes diagnosticados de craneofaringioma en edad pediátrica, en el periodo correspondiente entre 1975 y 2005 en el Hospital Infantil La Fe de Valencia. Se recoge la sintomatología inicial, actitud terapéutica y el seguimiento de secuelas endocrinológicas y no endocrinológicas a largo plazo, así como el desarrollo ponderal y sexual de los pacientes. Dada la no existencia de estudios similares en nuestro país se comparan los resultados con trabajos similares publicados en revistas internacionales.

Material y métodos: Se revisan las historias clínicas de 28 pacientes (17 mujeres y 11 varones) diagnosticados de craneofaringioma, entre los años 1975 y 2005, en el hospital Infantil La Fe de Valencia, centro de referencia de Neurocirugía Infantil de la Comunidad Valenciana. Los pacientes presentan un rango de edad que oscila entre los 1,5 y los 15,2 años de edad y una edad media al diagnóstico de 6,9 años; 9 pacientes tenían una edad al diagnóstico inferior a 5 años, 12 entre 5 y 10 años y 7 eran mayores de 10 años.

Resultados: Se realizó el seguimiento de los 28 pacientes, hasta la realización del estudio o hasta su paso a las unidades de adultos. El tiempo medio de seguimiento fue de 6,9 años (0-16 años). Los síntomas iniciales más frecuentes al diagnóstico fueron cefalea (50%), vómitos (35,7%), déficits de agudeza visual (46%), alteración de los pares craneales (18%) y poliuria/polidipsia (18%). Se realizó estudio hormonal preoperatorio en 15 pacientes. 12 presentaron algún tipo de déficit de los

cuales sólo en 4 casos se trató de un déficit aislado. La hormona más frecuentemente deficitaria fue la GH (100% de los estudiados) siendo las otras hormonas deficitarias en un porcentaje variable entre 20 y 100%. Se realizó resección quirúrgica en todos los casos. La decisión de realizar resección parcial fue tomada intraoperatoriamente según las características anatómicas. El tratamiento quirúrgico realizado se resume en la siguiente tabla.

	Número	Recidiva	Derivación	Recambio
		sólida	ventricular	valvulares/ nuevas derivaciones
Resección completa	5/28	1/4	2/4	2/2
Resección parcial	23/28	12/21	17/21	10/17
Total pacientes	28/28	13/25	19/25	12/19

El 84% de los pacientes controlados presentaron secuelas endocrinológicas. Sólo en 2 casos fue un déficit simple (ADH y ACTH respectivamente) siendo en la mayoría de los casos panhipopituitarismos. El control adecuado y las sustitución de las hormonas deficitarias permitieron un control adecuado de estos pacientes. La comparación de estos déficits con los diferentes trabajos publicados con anterioridad muestran cifras similares en todos los estudios.

Conclusión: La morbilidad endocrinológica asociada a los craneofaringiomas y sus diferentes actitudes terapéuticas persiste elevada. Sin embargo en la mayor parte de los pacientes puede ser manejada y controlada con un adecuado tratamiento hormonal sustitutivo. Las alteraciones postoperatorias endocrinas deben ser anticipadas y aceptadas como una secuela habitual de los pacientes con craneofaringioma, pero en la gran mayoría de los casos puede ser manejada con el adecuado tratamiento de reposición y una educación continuada a los padres y a los pacientes. Pensamos que un seguimiento rutinario, al menos anual, del crecimiento y del desarrollo del niño sano, junto con un elevado índice de sospecha, con el conocimiento de los síntomas, por parte de los pediatras podría conducir a un diagnóstico más precoz y una evolución más favorable a largo plazo.

DIABETES, GÓNADAS, SUPRARRENALES Y TIROIDES

23 DIABETES NEONATAL COMO MANIFESTACIÓN DE DIABETES MONOGENÉTICA: NUEVO ENFOQUE CONCEPTUAL

I. Rica Etxebarria, C. Luzuriaga Tomás, G. Pérez de Nanclares Leal, I. Estalella Bellart, J. Ramón Bilbao Catalá, A. Vela Desojo, P. Martul Tobio, L. Castaño González y resto de Grupo GEDINE.

Endocrinología Pediátrica, Unidad Investigación, Hospital de Cruces, Bizkaia. Endocrinología Pediátrica, Hospital de Valdecilla, Santander. Grupo Gedine: Grupo Español de Diabetes Neonatal. Bizkaia.

La diabetes neonatal (DN) es una enfermedad muy poco prevalente, cuya evolución puede ser transitoria ó perma-

nente. En los últimos años se ha relacionado con mutaciones en la banda 6q24, ó en los genes *IPF1*, *GCK*, *FOXP3*, destacando el *KCNJ11*. Este hecho cambia el concepto de la DN que actualmente se puede considerar como una de las posibles manifestaciones clínicas de una diabetes monogénica.

Objetivo: Los objetivos de este trabajo fueron caracterizar clínica y genéticamente a 16 familias con DN incluyendo: búsqueda de correlación fenotipo neonatal/genotipo, valoración del metabolismo hidrocarbonado actual en pacientes con DN transitoria y estudio hidrocarbonado en familiares de 1^{er} grado que portan mutaciones.

Pacientes y métodos: Se analizaron en total 16 familias independientes con al menos un miembro diagnosticado de DN (19 pacientes). La isodisomia y duplicación de la banda 6q24 paterna se estudió mediante microsatélites y la pérdida de metilación mediante enzimas de restricción y posterior amplificación por PCR. La detección de mutaciones en los genes *IPF1*, *GCK*, *FOXP3* y *KCNJ11* se hizo por secuenciación automática directa. Los datos clínicos se recogieron en un cuestionario incluyendo: antecedentes familiares de diabetes, antropometría neonatal, características clínico/analíticas al debut, tratamiento insulínico, resultados inmunológicos y situación hidrocarbonada actual (SHA).

Resultados:

Resultados genéticos: Tres familias (4 pacientes) presentaban alteración de la banda 6q24, todos ellos tuvieron una DN transitoria. Ocho familias (10 pacientes) portaban mutación en el gen *KCNJ11*: el 50% de ellos presentó una DN transitoria. El resto de las familias y genes analizados fueron normales.

Correlación fenotipo neonatal/genotipo: comparando los subgrupos en función de la mutación, el peso neonatal (1916 ± 180 vs. 2689 ± 119 gr) y el índice ponderal fueron menores en los pacientes con alteración en 6q24, subgrupo que se diagnosticó más precozmente (3,2 ± 1,4 vs. 39 ± 9,8 días). En los pacientes con mutación en *KCNJ11* los datos iniciales no variaron en función de la evolución transitoria o permanente de la DN.

SHA en pacientes con DN transitoria: el 33% de los pacientes con alteración 6q24 y el 50% de los *KCNJ11* tienen una diabetes diagnosticada tras OGTT.

SHA en familiares de 1er grado adultos con mutación: 3 familiares con alteración 6q24 tienen una función normal; 3 familiares con mutación en *KCNJ11* presentan: 2 diabetes diagnosticada en edad adulta y una madre con función hidrocarbonada normal.

Conclusiones: 1. Los pacientes con DN que tienen alteración en 6q24 debutan precozmente y son muy distróficos. 2. La evolución transitoria o permanente de la diabetes en pacientes con mutación en *KCNJ11* es imprevisible en base a datos neonatales. 3. La DN, globalmente, es una enfermedad crónica cuya repercusión clínica varía a lo largo de la vida y por lo tanto, estos pacientes, han de seguir controles endocrinológicos periódicos.

*Proyecto parcialmente financiado por laboratorio Lilly.

24

LOS NIVELES DE GFAP (GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN) Y EL NÚMERO DE ASTROCITOS ESTÁN DISMINUIDOS, MIENTRAS QUE LAS PROTEÍNAS SINÁPTICAS ESTÁN AUMENTADAS EN EL NÚCLEO ARCUATO DEL HIPOTÁLAMO DE RATAS DIABÉTICAS MAL CONTROLADAS

A. Lechuga Sancho, A.I. Arroba, L.M. Frago, C. García-Cáceres, A. Delgado Rubín del Célix, J. Argente y J.A. Chowen
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Universidad Autónoma. Madrid.

Introducción: Los astrocitos son fundamentales para el normal funcionamiento del hipotálamo. Entre otras funciones, proveen a las neuronas el apoyo trófico y metabólico que precisan, modulan la actividad sináptica, eliminan los neurotransmisores y otras sustancias de la matriz extracelular, y también liberan neurotransmisores y neuropéptidos además de controlar la barrera hematoencefálica.

Hipótesis: Los astrocitos pueden estar involucrados en los cambios neuroendocrinos que acontecen en la diabetes mellitus (DM) mal controlada.

Diseño experimental y metodología: Se inyectó estreptozotocina (70 mg/kg) ip a ratas Wistar macho adultas para inducir DM (glucemia > 300 mg/dl). Se sacrificaron consecutivamente junto a las controles tras 1, 4, 6 y 8 semanas de evolución de la DM (n = 4 ó 6/grupo).

Resultados: Los niveles de GFAP en el hipotálamo, medido por *western blot*, fueron disminuyendo a lo largo del estudio (tabla 1). Este descenso coincidía con un aumento en la muerte celular (ELISA para histonas), y un descenso en la proliferación celular en el hipotálamo (medido mediante *western blot* para PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación) (tabla 1). Se confirmó un descenso en el número de astrocitos en el núcleo arcuato contando el número de células por área inmunopositivas para GFAP (720 ± 98 en controles frente 483 ± 44/mm³ en DM, p < 0,001). También se cuantificó un descenso del 60% en superficie inmunoreactiva de GFAP, y del 50% en el número y longitud de las proyecciones inmunopositivas para GFAP a las 8 semanas. Para ver si estos cambios en los astrocitos pueden estar afectando la transmisión sináptica, se determinaron 3 proteínas sinápticas mediante *western blot*. Todas ellas estaban aumentadas en el hipotálamo de las diabéticas tras 8 semanas de evolución (sinapsin I: 100 ± 4,6 en controles frente a 189,9 ± 29,6 en DM; sinaptotagmina: 100 ± 12,2 en C y 168,9 ± 11,9 en DM, y PSD-95: 100 ± 10,9 en C frente a 155,6 ± 11,5 en DM).

TABLA 1

	Control	DM 1 S	DM 4 S	DM 6 S	DM 8 S	
GFAP	100 ± 4,0	82,4 ± 12,4	82,7 ± 11,6	65,7±8,9*	60,1 ± 8,8*	P < 0,01
Muerte celular	100 ± 11,4	104,3 ± 17,6	138,4 ± 28,8	142,7 ± 16,4	154,1 ± 18,2*	P < 0,01
PCNA	100 ± 6,3	93,5 ± 11,3	88,0 ± 11,1	85,9 ± 8,2	71,3 ± 8,7*	P < 0,03

Conclusión: La diabetes mellitus mal controlada induce cambios en los astrocitos hipotalámicos, y puesto que estos tienen un papel primordial en la regulación del metabolismo, la función y la supervivencia neuronal, los cambios en los astrocitos pueden tener importantes implicaciones en la fisiopatología de esta enfermedad.

25 TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE ACCIÓN LENTA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Á. Jordán Jiménez, I. González Casado, R. Bermejo Arrieta, L. Louhibi Rubio, J. Guerrero Fernández, E. Villasevil Llanos y R. Gracia Bouthelier
Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Introducción: Recientemente se han aprobado el uso de análogos de insulina de acción prolongada en niños y adolescentes con diabetes mellitus (DM) tipo 1. La experiencia actual es limitada. La insulina NPH, empleada en pediatría como única alternativa con anterioridad, tiene una farmacocinética de perfil poco reproducible y muy dependiente de la dosis y el lugar de administración. Estas características la hacen impredecible, incrementándose el riesgo de hipoglucemias y limitando las posibilidades de un adecuado control metabólico. Los dos análogos de acción prolongada existentes en la actualidad pretenden minimizar estos efectos.

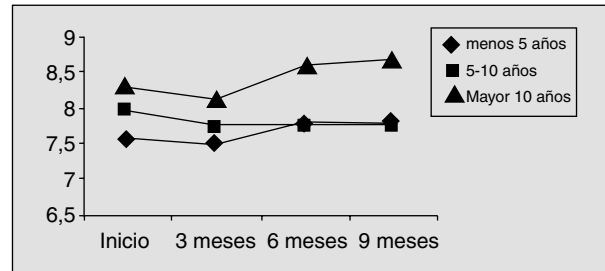
Objetivos: Evaluar los efectos de la insulina NPH frente a los análogos en el mismo grupo de pacientes.

Comparar los resultados metabólicos de pacientes tratados con insulina Glargina frente a insulina Detemir.

Objetivar la eficacia y seguridad de los análogos de acción prolongada.

Material y métodos: Se incluyen en el estudio 50 pacientes con DM tipo 1, 29 mujeres y 21 hombres. Con edades comprendidas entre 1,9 y 18 años. La edad media al debut fue de 6,34 años (DE = 3,3). Edad media al inicio de tratamiento con Glargina de 13 años (rango de 6 a 18 años) y 6,83 (rango de 1,9 a 12) para el Detemir. El tiempo de evolución medio de la enfermedad antes del cambio del tratamiento es de 5,5 ± 3,4 años. Se valoran como mínimo los seis primeros meses de tratamiento hasta una evolución máxima de 18 meses. Se comparan los siguientes datos: dosis total de insulina al día, HbA1c, IMC, número de pinchazos, frecuencia de episodios de hipoglucemia grave. Se analizan también los datos por subgrupos de edad (menores de 6 años, entre 6 y 12, y mayores de 12) y momento de inyección del análogo. El análisis estadístico empleado son test paramétricos y no paramétricos para análisis de medias repetidas.

Resultados: Tras un periodo medio de seguimiento de 18 meses, la pauta con glargina disminuyó el nivel de HbA1c de 7,9% a 7,6% no observándose diferencias entre los distintos subgrupos de edades. Se observa un mejor control metabólico en los diabéticos de menos tiempo de evolución (figura). En el grupo de pacientes con Detemir la HbA1c aumentó de 7,1% a 7,8%. Las Unidades/kg/dosis con insulina glargina disminuyeron de 1,131 a 0,899 ($p < 0,016$). La variación para Detemir ha sido de 0,823 a 0,9 UI/kg/dosis. El número de pinchazos aumenta de manera significativa con el uso de análogos de acción retardada ($p < 0,01$). La hora del día de administración del análogo de acción retardada no modifica los resultados. La proporción de insulina rápida era del 25% con NPH y pasó a un 32% con el nuevo tratamiento. No se observan diferencias en la composición corporal para ningunas de los grupos estudiados. El 4% de los pacientes habían presentado alguna hipoglucemia grave en los tres meses previos al cambio del tratamiento de NPH a análogo de acción retardada y sólo un 2% ha presentado algún episodio con posterioridad.



Conclusiones: 1. Las necesidades de insulina descienden de manera significativa con Glargina frente a NPH, y se observa un mejor control. 2. Con insulina Detemir no se evidencia menor requerimiento de insulina, ni disminución de los valores de HbA1c. 3. El mejor control metabólico se observa en pacientes con menor tiempo de evolución en su enfermedad. 4. El IMC no se ve modificado. 5. Se ha encontrado una disminución del porcentaje de hipoglucemias severas.

26 INFUSIÓN DE INSULINA FRENTE A PAUTA MULTIDOSIS CON GLARGINA EN DOS AÑOS DE TRATAMIENTO

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

Objetivo: Comprobar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento con bomba infusora de insulina en comparación con la pauta multidosis con análogo glargina en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en tratamiento intensivo.

Pacientes y métodos: Se incluyen en el estudio 32 pacientes con diabetes tipo 1 diagnosticados antes de los 14 años, divididos en dos grupos, uno tratado con análogo glargina como insulina basal y otro con bomba de insulina. Los dos grupos no eran diferentes en las variables estudiadas (tabla 1) y anteriormente estaban con múltiples dosis de insulina con NPH. Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación típica. Pruebas estadísticas de Fisher y Mann-Whitney. El índice de masa corporal se expresa en Escala de Desviación Estándar (EDE).

TABLA 1. Variables al inicio del estudio

	Glargina (n = 24)	Bomba (n = 8)	p
Sexo (mujer/varón)	14/10	5/3	0,8
Edad (años)	12,8 ± 2,4	11,6 ± 2,2	0,5
Prepúberes/púberes/postpúberes	6/13/5	2/4/2	0,8
Índice de masa corporal (EDE)	0,44 ± 1,03	0,42 ± 0,87	0,6
Evolución diabetes (años)	5,7 ± 3,0	5,7 ± 4,0	0,9
Dosis insulina (U/kg/día)	1,06 ± 0,21	1,01 ± 0,14	0,4
Hemoglobina A1c (%)	7,82 ± 0,70	7,62 ± 0,62	0,4
Nº hipoglucemias graves/ paciente/año	0,04 ± 0,20	0,00 ± 0,00	0,1
Nº cetoacidosis/paciente/año	0,00 ± 0,00	0,10 ± 0,22	0,5

Resultados: Tras 24 meses de tratamiento, los resultados se muestran en la tabla 2.

TABLA 2.

	Glargina	Bomba	p
Hemoglobina A1c (%)	7,54 ± 0,74	7,70 ± 0,64	0,8
Dosis insulina (U/kg/día)	1,05 ± 0,18	0,95 ± 0,10	0,4
% de insulina basal	45,6 ± 5,2	47,3 ± 5,3	0,5
Índice de masa corporal (EDE)	0,40 ± 1,01	0,33 ± 0,74	0,9
Nº hipoglucemias graves/ paciente/año	0,04 ± 0,14	0,00 ± 0,00	0,8
Nº cetoacidosis/paciente/año	0,04 ± 0,14	0,20 ± 0,27	0,2

Conclusión: La pauta con análogo glargina y la bomba infusora de insulina consiguen un control metabólico similar en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 con el mismo riesgo de complicaciones agudas.

27

ACTITUD DIAGNÓSTICA DEL PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO

E. Palomo Atance, I. González Casado, E. García-Fernández, A. Jordán Jiménez, M. Nistal, R. Gracia Bouthelier
Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Introducción: El pseudohermafroditismo masculino es la situación en la que un individuo con material genético del cromosoma Y presenta virilización genital incompleta. Dada la ambigüedad sexual, se debe asignar un sexo lo antes posible para evitar trastornos posteriores.

Material y métodos: Se recogen 20 pacientes con situación intersexual entre los años 1977 y 2003. 15 eran menores de 1 año (11 neonatos), consultando por genitales ambiguos. Los otros 5 pacientes (de entre 4 y 16 años), consultaron por el ha-

llazgo de una gónada al operar una hernia inguinal (3 casos), la existencia de amenorrea primaria (1 caso) y la presencia de genitales ambiguos en el caso restante.

Se realizaron en todos los pacientes determinaciones hormonales (FSH, LH, estradiol, testosterona basal y tras estímulo con β hCG, SDHEA, androstendiona y hormona antimulleriana), cariotipo y ecografía abdomino-pélvica. Según los casos se realizó genitografía, laparoscopia, biopsia gonadal (en 14 casos), estudio genético del receptor de andrógenos (en 15 casos) y de la 5 α reductasa (en 9 casos).

Resultados: (ver tabla pie de página)

Conclusiones: 1. El pseudohermafroditismo masculino es una entidad con una presentación clínica variable que puede constituir una urgencia endocrinológica. 2. Su causa más frecuente son los trastornos de la diferenciación testicular. 3. El estudio histológico de las gónadas junto con los estudios de genética molecular actuales proporcionan un diagnóstico en la mayor parte de los pacientes. 4. Aún así, para el resto de los casos es necesario introducir nuevas técnicas de genética molecular capaces de detectar alteraciones en el conjunto de los genes implicados en la diferenciación sexual.

28

ESTUDIO PRELIMINAR DEL PROGRAMA DE DESPISTAJE NEONATAL DEL DÉFICIT CLÁSICO DE 21-HIDROXILASA EN NUESTRO MEDIO

Y. González Irazabal, J.I. Labarta Aizpún, M. Carranza Ferrer, M. José Alcaine Villaroya, P. Bocos Terraz, M.C. García Pérez, E. Mayayo Dehesa y Á. Ferrández Longás
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Introducción: El déficit de 21-hidroxilasa (21-OH) es la forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita. La forma

Paciente	Sexo asignado	Genitales externos	Genitales internos	Biopsia	Cariotipo	Genética	Diagnóstico
1,2,3	Femenino 1 Masculino 2,3	Micropene Hipospadias	Teste y Cintilla 1	Disgenesia gonadal	45XO/46XY	-	Disgenesia gonadal mixta
4,5,6,7	Masculino	Micropene Hipospadias Atresia anal	Testes	-	46XY	Normal	Disgenesia gonadal malformativa
8,9,10,11	Femenino	Femeninos 8,9 Labios engrosados Clítoris ↑↑ 10,11	Testes	Diámetro tubular y células germinales #!?	46XY	Mutación receptor andrógenos	Insensibilidad completa a andrógenos
12	Femenino	Labios engrosados Clítoris ↑↑	Testes	Normal	46XY	Mutación 5#a reductasa	Déficit de 5#a reductasa
13	Femenino	Femeninos	Cintillas fibrosas	Disgenesia gonadal	46XY	Normal	Disgenesia gonadal pura
14	Masculino	Micropene Hipospadias	Testes	Hipoplasia células Leydig	46XY	Normal	Hipoplasia células Leydig
15	Masculino	Micropene Hipospadias Masa abdomen	Testes	Disgenesia gonadal Tumor Wilms	46XY	Normal	Síndrome de Denys-Drash
16	Masculino	Micropene Labios escrotalizados	Testes	-	46XY	Delección gen DMRT1-2	Delección gen DMRT1-2
17	Femenino	Femeninos	Testes	Células germinales ↓	46XY	Normal	Idiopático
18	Femenino	Clítoris ↑↑	Restos de anejos	Células germinales ↓	46XY	Normal	Idiopático
19	Femenino	Labios escrotalizados	Testes	Normal	46XY	Normal	Idiopático
20	Femenino	Micropene Escroto ↓↓	Testes	Normal	46XY	Normal	Idiopático

clásica presenta una incidencia entre 1:10.000 y 1:15.000 recién nacidos, en función de si el diagnóstico se hace por despistaje neonatal o por la sintomatología clínica, respectivamente. La Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica recomienda la realización del despistaje neonatal del déficit clásico de 21-hidroxilasa, si bien su indicación permanece en discusión.

Objetivos: 1. Estudiar la prevalencia del déficit de 21-OH en nuestro medio. 2. Definir los valores de referencia para la 17-OH-progesterona (17OHP) en sangre de talón en función de la edad gestacional y del peso del recién nacido.

Material y métodos: Desde el mes de marzo de 2003 hasta febrero de 2006 se ha recogido sangre de talón en papel de filtro de 26.711 recién nacidos. En todos ellos se han determinado los niveles de 17OHP mediante técnica de fluoroinmunoensayo competitivo en fase sólida (AUTODELFIA neonatal 17OHP, Perkin Elmer, Wallac Oy, Turku Finland). En RN a término y con peso normal se considera un resultado positivo cuando es superior a 30nmol/L y en RN pretérmino y/o bajo peso cuando es superior a 50nmol/L. Los niveles de 17OHP se han estratificado según peso y edad gestacional. El tratamiento estadístico fue realizado con el software SPSS versión 11.0.

Resultados: 1. *Prevalencia.* Entre un total de 26.711 RN analizados se han diagnosticado 2 casos de déficit clásico de 21-OH, lo que supone una prevalencia de 1:13355 RN y un caso de déficit clásico de 3- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa lo que supone una prevalencia de 1:26.711 RN. Los 3 casos juntos suponen una prevalencia de HSC forma clásica de 1:8.904. 2. *Valores de referencia según peso al nacimiento (n = 18.954 RN)* (tabla 1).

Se realiza comparación de medias global mediante Análisis de la varianza ponderada resultando diferencias estadísticamente significativas entre las medias ($p < 0,01$).

3. *Valores de referencia según edad gestacional (n = 7.299 RN)* (tabla 2).

Tabla 1.

	Tamaño	Rango	Mediana	Media	Desviación Estándar	1cuartil	3cuartil
< 1000	70	5,1-387	34,8	57,3	68,5	13,7	71,2
1000-2000	369	0,8-228	28,7	42,9	41,0	16,8	52,5
2000-2500	983	1,1-235	15,6	20,7	17,9	10,7	24,7
2500-3000	3943	0,01-141	12,9	15,3	9,4	9,2	18,8
3000-3500	7087	0,01-99,2	12,3	14,0	7,1	9,1	17,3
3500-4000	3481	0,3-79,5	12	13,7	7,1	8,8	16,8
> 4000	712	1,3-42,1	11,3	12,7	6,0	8,4	15,4
2500-4000*	14511	0,01-141	12,4	14,3	7,9	9,1	17,5

* Grupo total de RN con peso normal.

Tabla 2.

	Tamaño	Rango	Mediana	Media	Desviación Estándar	1cuartil	3cuartil
< 34	130	5,4-235	37,7	61,8	58,4	20,3	79,4
34-36	193	4,9-158	23,1	28,9	22,9	16,8	34,3
36-38	1423	3,2-90,2	17,3	19,3	10,0	12,1	23,9
38-39,5	2243	0,3-174	15,1	16,6	9,0	10,7	20,6
39,5-41	2267	0,9-77,7	13,8	15,7	7,5	9,9	19,2
> 41	1010	1,5-70,7	13,2	14,9	7,8	9,3	18,6
38-42*	5459	0,3-174	14,2	15,8	8,3	10,1	19,7

* Grupo total de RN término

Tabla 3.

a. Total

Año	Nº repetidos	Nº análisis totales	% Repetidos
2005	594	9096	6,5
2006	93	988	9,4
TOTAL	687	10084	6,8

b. En función del peso

	Nº análisis repetidos	Nº análisis totales	% repetidos
< 1000	29	35	82,9
1000-2000	99	200	49,5
2000-2500	43	577	7,5
2500-3000	223	2219	10,1
3000-3500	234	4070	5,7
3500-4000	106	2011	5,3
> 4000	11	412	2,7

c. En función de la edad gestacional

	Nº análisis repetidos	Nº análisis totales	% repetidos
< 34	57	130	43,8
34-36	32	193	16,6
36-38	133	1423	9,3
38-39,5	126	2243	5,6
39,5-41	101	2267	4,5
> 41	45	1010	4,5

Se realiza comparación de medias global mediante Análisis de la varianza ponderada resultando diferencias estadísticamente significativas entre las medias ($p < 0,01$).

4. Número de casos falsos positivos (necesidad de repetir la determinación) (tabla 3).

Conclusiones: 1. El programa de despistaje neonatal del déficit clásico de 21OH se ha mostrado beneficioso en nuestro medio obteniéndose una prevalencia muy similar a la publicada en la literatura. 2. Los RN prematuros y/o de bajo peso presentan unos valores de 17OHP claramente diferentes del resto de RN por lo que es necesario ajustar el nivel de corte según edad gestacional y peso al nacimiento para evitar el elevado número de falsos positivos.

29

EL TRATAMIENTO CON METFORMINA PREVIENE EL INICIO TEMPRANO DE LA PUBERTAD Y RETRASA LA APARICIÓN DE LA MENARQUIA EN NIÑAS CON ANTECEDENTES DE PUBARQUIA PRECOZ Y BAJO PESO AL NACER

L. Ibañez Toda, M. Victoria Marcos, P. Casano, A. Jaramillo, F. de Zegher, K. Ong y C. Valls

Hospital Sant Joan de Deu. Esplugues. Barcelona.

Las niñas con historia de pubarquia precoz (PP, aparición del vello pubiano antes de los 8 años) tienen un riesgo elevado de presentar una pubertad adelantada rápidamente evolutiva, especialmente si tuvieron un bajo peso al nacer (BPN) y una recuperación postnatal ponderal exagerada.

El **objetivo** de este trabajo ha sido determinar si la insulino resistencia que caracteriza a las pacientes con BPN + PP es un factor clave en el inicio temprano y progresión rápida de la pubertad; para ello se han evaluado los efectos de la terapéutica con metformina, un insulino sensibilizador, sobre el desarrollo puberal, y sobre los parámetros endocrino-metabólicos y de composición corporal en un grupo de pacientes prepuberales con PP debida a adrenaquia precoz.

Pacientes y métodos: La población de estudio estaba compuesta por 38 pacientes con BPN+PP (PN: $2,4 \pm 0,1$ kg; edad: $7,9 \pm 0,1$ años; índice de masa corporal: $18,4 \pm 0,3$ kg); las pacientes fueron randomizadas para recibir tratamiento con metformina ($n = 19$; 425 mg/día) o permanecer sin tratamiento durante un período de 2 años. Cada 6 meses, se controló el grado de desarrollo puberal, la composición corporal (por DXA), las concentraciones séricas de glucosa e insulina, el perfil lipídico, los niveles de andrógenos, de la proteína transportadora de las hormonas sexuales [sex hormone-binding globulin (SHBG)], y del factor de crecimiento semjante a la insulina [insulin-like growth factor-1 (IGF-1)]; y al inicio y a los 2 años de tratamiento, se determinaron las concentraciones séricas de leptina y de IGF-binding protein-1 (IGFBP-1).

Las pacientes tratadas con metformina mostraron una menor ganancia de masa grasa, unos niveles más bajos de leptina, y un retraso de 0,4 años en el inicio de la pubertad (estadio B2 de Tanner, $9,5 \pm 0,1$ vs $9,1 \pm 0,1$ años; $p < 0,01$). Estos hallazgos se acompañaron de un retraso en el incremento de los niveles de IGF-1 de aproximadamente un año ($p < 0,01$ vs las pacientes no tratadas). El incremento de masa magra y la ganancia de talla no fue diferente en los dos grupos. Los resultados preliminares del tercer año muestran un retraso en la menarquia en el grupo tratado ($p < 0,02$ vs grupo no tratado).

Conclusión: En conclusión, el tratamiento precoz con metformina durante 2 años en niñas con BPN+PP determina no

sólo un menor incremento de masa grasa sino que también modula el inicio de la pubertad y retrasa la menarquia, manteniendo la ganancia de talla, lo que puede determinar una mejor estatura final. La eficacia del tratamiento con insulino-sensibilizantes sobre el inicio de la pubertad en otras entidades asociadas a pubertad temprana, como por ejemplo, la obesidad, queda por determinar.

30

DEFICIENCIA O EXCESO DE YODO COMO CAUSA PROBABLE DE HIPOTIROIDISMO TRANSITORIO NO AUTOINMUNE EN POBLACIÓN INFANTIL

M. García Ascaso, M.A. Molina Rodríguez, S. Ares, G. de Morreale, J. Quero y R. Gracia Boutheliez

Hospital Infantil La Paz. Centro Investigaciones Biomédicas (CSIC). Madrid.

Introducción: La alteración de la función tiroidea puede producirse en diferentes momentos de la vida y se han descrito varias etiologías como posibles causas: la administración de medicamentos que alteran la función tiroidea, desinfectantes yodados, antitusígenos, etc., así como la deficiencia y el exceso de yodo. Un aporte de yodo que produzca una excreción mayor de 160 microgr/l, puede causar efectos adversos en algunos individuos cuya susceptibilidad sea mayor, como en el caso de los niños.

Objetivos: Evaluar la cantidad de yodo excretada por la orina en niños que presenten alteraciones de la función tiroidea. Evaluar si existe relación entre la cantidad de yodo excretada y los parámetros de función tiroidea.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 40 pacientes en los que se objetivó una alteración de las concentraciones de hormona estimulante del tiroides (TSH), 8 neonatos (6 de ellos detectada en la prueba de cribado *neonatal*) y 32 niños entre los 2 meses y los 14 años cuya evaluación se relatará a continuación. Se recogieron los datos de filiación, embarazo, parto, peso y talla, la patología asociada, medicación recibida, tipo de alimentación. Se determinó la cantidad de yodo en la orina por el método de Benotti-Benotti.

Resultados: Los 32 pacientes infantiles (no neonatales) presentaron una elevación de la TSH (> 5 ng/dL) con niveles de T4 libre (tiroxina) normales (entre 0,8-1,5 ng/dl) en la primera visita. El motivo de consulta fue la elevación de la TSH en el 68%, siendo más infrecuente la talla baja, obesidad y astenia. Se realizó ecografía tiroidea a 22 niños, siendo normal en 13 (59%). En 27 pacientes (84%) de los pacientes se determinaron las concentraciones de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa siendo negativos en 5. Se determinó la yoduria en el 100% de los pacientes con resultados variables. Se encontraron 18 (56%) de los niños que presentaban concentraciones urinarias superiores a 160 microgramos/l considerado como el valor límite alto, 1 era deficiente (< 60 microgr/l) en un 4% y valores normales en el resto. Precisarón tratamiento con levotiroxina oral, 9 pacientes con TSH elevada y yoduria > 160 microgr/l y en 5 pacientes con TSH elevada y yoduria < 100 microgr/l.

Discusión: Resulta sorprendente comprobar que al estudiar pacientes con alteraciones tiroideas, generalmente subclínicas, no es la situación de autoinmunidad o de alteraciones estructurales tan clásicas, las encontradas. El exceso de yodo como causa de hipotiroidismo transitorio en relación con aportes excesivos

de dicho elemento (cateterismos, antisépticos, etc.) ha sido ya adecuadamente estudiado en distintas ocasiones, pero es interesante comprobar la alta incidencia en nuestra población (56%) de niños con excreción excesiva del yodo. Hasta la fecha no sabemos interpretar si es el yodo en exceso lo que ha producido alteraciones en estos niños de manera puntual o es una situación que afecta a la población general y que ésta en una población sensible "de ser intoxicada". La evaluación de pacientes "controles" nos ayudará en la interpretación de los resultados. Actualmente estamos tratando de investigar el origen del yodo, evaluando el agua del domicilio, la ingesta de sal yodada, la composición de algunas medicaciones, etc., pero se trata de una tarea difícil. La mayoría de los niños con concentraciones elevadas de TSH como los de nuestra cohorte no suelen precisar tratamiento pero deben ser seguidos en su evolución.

31 NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 2A EN LA INFANCIA

M. García Peris, A. López Montes, F. Moreno Macián, S. Navas de Solís, C. Carles Genovés y J.L. Ponce Marco
Hospital Infantil La Fe. Valencia.

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 A se caracteriza por la asociación de carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo por hiperplasia ó adenoma de paratiroides. Se trata de un síndrome determinado genéticamente con patrón de herencia autosómica dominante, penetrancia casi completa y expresión clínica variable.

El CMT, la manifestación clínica más constante y de presentación más temprana, representa la fase tardía de un proceso patológico que se inicia con la hiperplasia de las células C parafoliculares tiroideas.

El conocimiento de las mutaciones del proto-oncogen RET responsable del síndrome ha hecho posible, a partir del estudio del paciente afectado, la identificación de los familiares portadores y en consecuencia el diagnóstico precoz, lo que ha cambiado radicalmente el pronóstico de la enfermedad.

Presentamos nuestra serie de 7 pacientes (4 niños, 3 niñas) controlados entre los años 2000 y 2005 con una edad media al diagnóstico de 6,6 años (6 meses – 11,7 años). A partir del caso índice (el padre en 2 familias y las abuelas en 4) en 5 de ellos se identificó la mutación Cys-Arg en el codon 634 del exon 11 y en 2 (hermanas, una de ellas con diabetes tipo 1) en Cys-Tyr en el codon 611 del exón 10. La exploración física al inicio fue normal en todos ellos. Los valores de calcitonina, PTH, Ca, P y catecolaminas - metanefrinas fueron normales. En la ultrasonografía cervical no se encontraron hallazgos patológicos.

El estudio genético de un caso de CMT esporádico diagnosticado en una niña de 12 años que consultó por nódulo tiroideo, fue normal sin que se detectase mutación en el dominio de la cisteína ni en el de la tirosinkinasa.

A todos se les practicó tiroidectomía profiláctica (cuando fue posible a los 5 años), en 4 casos con vaciamiento de la cadena ganglionar central. En 2 se realizó autotransplante de paratiroides. No hubo complicaciones postquirúrgicas, sólo un paciente presentó una leve hipocalcemia en el postoperatorio inmediato. El estudio anatomopatológico mostró hiperplasia de células C en 5 de los 7 pacientes intervenidos.

Controlados una media de 3, 5 años (1,7-5,1) con dosis substitutivas de L. Tiroxina (1.8-2. 5 mcg/kg/día) la evolución clínica ha sido normal, mantienen niveles de calcitonina < 0,7 ng/ml y los controles periódicos de metanefrinas-catecolaminas, Ca y PTH se mantienen normales.

En el estudio familiar, de los 57 miembros estudiados en 6 familias, se identificaron 43 (73%) portadores de la mutación, de los cuales al diagnóstico 7 presentaban CMT (el más joven de 18 años), 6 CMT con feocromocitoma y 3 CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo

Los hallazgos anatomopatológicos en nuestros casos corroboran la indicación de la tiroidectomía profiláctica a edades cada vez más tempranas ya que practicada por cirujanos expertos el riesgo de complicaciones es mínimo.

La coordinación entre endocrinólogos de adultos, pediátricos y cirujanos es imprescindible para el adecuado diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.