

# Radiología de las displasias óseas

Ignacio Pastor Abascal

Radiología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. España.

---

Las displasias óseas ya se conocían desde la antigüedad. Los egipcios veneraban a las personas afectas a estas enfermedades, les daban educación y llegaban a ser escribas y hasta dioses, como en el caso del dios Path, hace 4.500 años, que correspondía a un acondroplásico.

En la actualidad, las displasias óseas son más infrecuentes por los hallazgos que se producen mediante la ecografía prenatal, que detecta la afectación ósea del feto, como son los acortamientos de miembros, deformidades en la columna y cráneo, lo que lleva al aborto de los fetos con alteraciones.

Tenemos que recordar que las displasias óseas como enfermedades son diferentes de un paciente a otro, y muestran una diferente expresividad dentro de la misma enfermedad o síndrome, con múltiples signos clínicos, debiendo recordar a Marañón, que hay enfermos y no enfermedades, no teniendo las displasias óseas siempre las mismas características clínicas y radiológicas, diferenciándose ampliamente en sus diferentes signos y variando notablemente los niños según van creciendo.

El diagnóstico radiológico de las displasias óseas puede darse por un hallazgo que presenta el niño antes de nacer en la ecografía materna o ser un hallazgo casual, por una *facies* peculiar, en una radiografía simple, por un proceso diferente al que se busca enterocolitis, distrés, atresia de ano, etc.

Vamos a describir cómo hay que enfocar el estudio de las displasias óseas, desde el punto de vista radiológico, qué terminología hay que utilizar, para describir los hallazgos que existen en la displasias óseas y por algunos signos radiológicos, cómo pueden ser las caracte-

terísticas de la escápula, giba de la columna lumbar, osificación fragmentada del calcáneo, displasias con huesos gráciles y qué enfermedades se describen al nacimiento, describiendo las enfermedades a las que afecta, sin querer describir todos los signos radiológicos y su diagnóstico diferencial.

Hay que tener en cuenta que es preferible no dar un diagnóstico si no se conoce con exactitud que darlo equivocadamente, ya que posteriormente es difícil cambiarlo y la etiqueta que se ha puesto al niño, de una determinada enfermedad, es difícil quitarla.

### CLASIFICACIÓN

La clasificación de las displasias es complicada porque no se sabe su patogenia, clasificándose por un sistema descriptivo de naturaleza clínica, genética o radiológica.

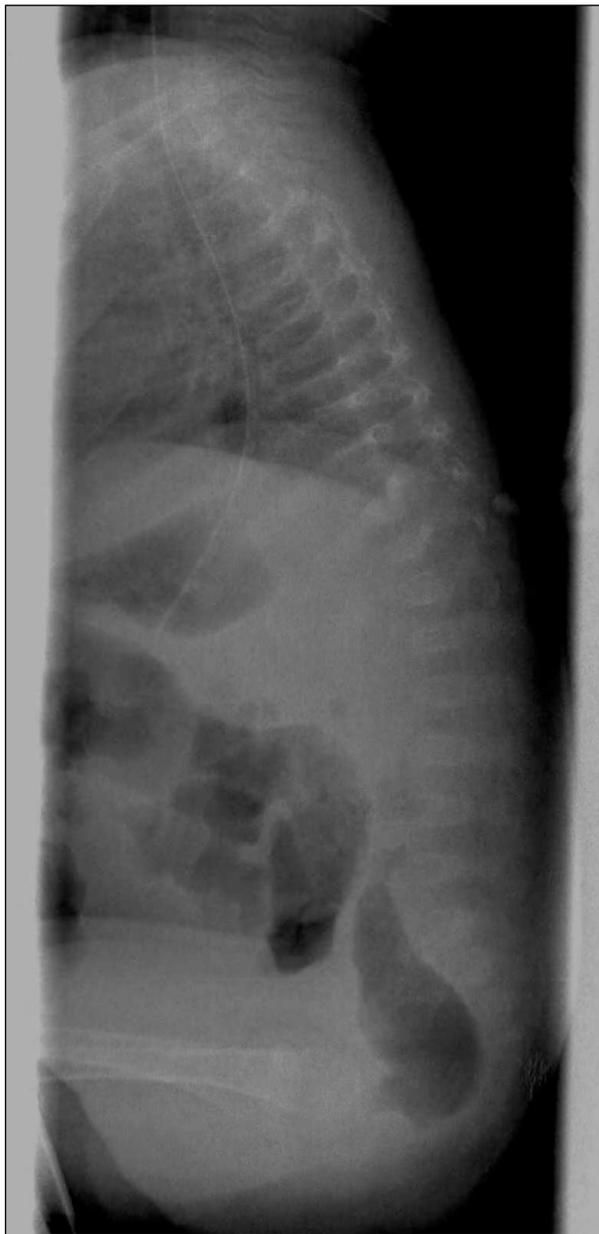
Han existido muchas clasificaciones de las displasias óseas. En 1964 Rubin ya efectuó una clasificación dinámica de las displasias óseas<sup>1</sup>; Taybi<sup>2</sup> ha reeditado su libro y, en nuestro país, F. Collado, en 1978, publicó otra clasificación, y en la actualidad según la "Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2006 Revision"<sup>3</sup>.

Las alteraciones óseas se dividen en 2 grupos:

1. Osteocondrodisplasias (caracterizadas por alteraciones del hueso o del cartílago), habiéndose dividido en 33 grupos, y osteodistrofias (caracterizadas por alteraciones de la estructura del hueso o del cartílago de crecimiento). Las articulaciones y huesos no se afectan más de lo que están a lo largo de la vida del niño.

---

**Correspondencia:** Dr. I. Pastor Abascal.  
Radiología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz.  
Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: valdicio2000@yahoo.es



*Figura 1. Radiografía lateral de columna en niño osteopénico, con bajo peso al nacer: escasa densidad ósea, con vertebras aplanadas en forma de cuña anteroposteriormente y cifosis lumbar.*

2. Disóstosis, producidas por la blastogénesis en las 6 primeras semanas de vida fetal, no formándose el hueso correctamente, progresando las alteraciones a lo largo de la vida del niño. Se subclasifican en:

- a) Afectación craneal.
- b) Predominio axial.
- c) Afectación predominantemente en manos y pies.

Otro de los hallazgos que ha cambiando la perspectiva de las displasias óseas es el de saber cuál es el gen

que la afecta, lo que dará con su utilización el diagnóstico más exacto, pudiendo clasificarse por el gen que induce la enfermedad.

Se suele decir que hay descritas unas 200 displasias óseas.

### TERMINOLOGÍA

Las displasias óseas suelen nominarse por:

- Epónimos, como el síndrome de Ellis-van Creveld.
- Por términos griegos que describen un hallazgo característico de una enfermedad, como diastrófico o girado o incurvado.
- Por términos que presumen la patogenia de una enfermedad, como en la osteogénesis imperfecta.

Como muchas de las enfermedades llevan a una talla excesivamente corta, se denominaban enanismos, pero como es un término peyorativo se ha sustituido por el de displasias óseas, así como no hay que decir malformación a los padres y demás familiares, siendo más sutil decir anomalía.

### TÉCNICA RADIOLÓGICA

Vamos a describir los hallazgos encontrados en las radiografías simples, que es donde se efectúa el diagnóstico, aunque actualmente, por medio de la ecografía, escáner y la resonancia magnética, se estudia con mayor exactitud a los pacientes con displasias y las complicaciones que tienen.

Se suele realizar una radiografía de esqueleto completo, que debe incluir:

- Radiografía anteroposterior y lateral de cráneo.
- Radiografía de tórax y abdomen anteroposterior y lateral, sin diafragma y en un solo disparo si es un neonato, para observar toda la columna, costillas, clavículas, omoplato y pelvis (fig. 1).
- Radiografía anteroposterior de ambos miembros superiores e inferiores (fig. 2).
- Radiografía de ambas manos con los dedos estirados.
- Radiografía anteroposterior de ambos pies.

También conviene efectuar radiografías a los ancestros afectados a una enfermedad, si se sospecha que es hereditaria y si se sabe el diagnóstico, a los familiares que puedan estar afectados, hermanos, hijos, primos, tíos, etc. Si el diagnóstico no se ha efectuado, se puede repetir la radiografía de esqueleto, aunque no es necesario repetir el estudio radiológico en menos de un año.

En mortinatos se suele efectuar una radiografía anteroposterior y lateral de todo el cuerpo, con los brazos, piernas y las manos estiradas, incluyendo el cráneo.



*Figura 2. Radiografía anteroposterior del brazo derecho en niño osteopénico, con bajo peso al nacer: escasa densidad ósea, con corticales finas, fractura proximal de húmero y distal del radio.*

### Qué mirar en la radiografía

Se puede seguir la regla nemotécnica de:

- Anatomía afectada.
- B** huesos (*bones*).
- Complicaciones.
- Deceso o vivo.

### CLASIFICACIÓN DEPENDIENDO DE LA LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

- Cráneo: craneal.
- Cara: facial.
- Mandíbula: mandíbulo-.
- Clavícula: clavícula o cleido-.
- Costilla: costo-.
- Columna: espóndilo-.
- Pelvis: isquio-, ilio- o púbico.
- Localización: epífisis, metáfisis o diáfisis.
- Acortamiento de las extremidades:
  - Rizo- el proximal.
  - Meso- o medial.
  - Acro- o distal.
- Sindactilia es la fusión ósea, de partes blandas y/o óseas, de los dedos.

Clinodactilia corresponde a incurvación del dedo, siendo muy frecuente en la falange medial del quinto dedo, por acortamiento de la falange, pudiendo considerarse fisiológica, si no existe otra anomalía.

### Huesos afectados

Se sigue la regla de los 5 signos radiológicos.

- Estructura.
- Forma.
- Tamaño.
- Conjunto.
- Partes blandas.

### ESTRUCTURA ÓSEA

Dependiendo de la densidad ósea:

- Esclerosis o aumento de la densidad ósea.
  - Generalizada, osteopetrosis.
  - Asociada a osteoporosis apendicular, como en tricotodistrofia.
  - En islotes óseos, en la osteopoiquilia.
  - Estriada en las metáfisis, osteopatía estriada y esponastrismo.
  - Osteoporosis, como en la osteogénesis imperfecta.
  - Exostosis o encondromas, si existe crecimiento tumoral.

### Forma

Dependiendo de la forma que se afecten los huesos:

- Metáfisis, llama.
- Epífisis.
- Puntiformes, en las condrodisplasias punteadas.
- Falanges en cono, en el síndrome trico-rino-falángico.
- Cuerpos vertebrales.
  - Platiespondilia o aplanados.
  - Excavación posterior, en la acondroplasia y neurofibromatosis.

Falta de osificación superior y anterior del cuerpo, enfermedades de depósito.

Hendidura sagital.

Hendidura coronal.

Pelvis

Tridente, acondroplasia, Ellis Van Creveld, tanatóforo.

Pequeña.

Lazo, Dygve-Melchior-Clausen.

### Tamaño

Se explican por su nombre:

Alto, para los cuerpos vertebrales.

Corto, peroné en displasia campomélica.

Ancho, ensanchamiento metafisario.

Largo, como el peroné mayor que la tibia, hipocondroplasia.

Hipopláxico, menor tamaño de lo normal.

Siempre hay que relacionarlo con la edad del niño y si es prematuro de bajo peso, compararlo con la edad corregida.

### Conjunto

Múltiples

Dientes supernumerarios, en la displasia condroectodérmica.

Centros epifisarios en: rótula en la displasia diastrófica y epifisaria múltiple recesiva.

Calcáneo, en el síndrome de Larsen, epífisis punteadas.

Ausente, su osificación, al existir restos fibrosos que provocan incurvación.

Osificación de rótula, en el síndrome de Fong.

Osificación del radio, síndrome de trombocitopenia y Holt-Oram.

Fusión

Huesos del carpo en el Síndrome de Ellis Van Creveld

Polidactilia con más dedos de lo normal

Preaxial, si ocurre por delante del pulgar.

Postaxial, en caso de que se localicen por detrás del quinto dedo.

### Partes blandas

Se entiende por partes blandas a lo que no corresponde a hueso o articulación en las extremidades o donde existan huesos, pudiendo estar:

Aumentadas (por procesos vasculares), disminuidas o ausentes (bridas).

Contracturas.

Calcificaciones.

Afectación de las partes blandas, puede no sólo cambiar el diagnóstico, sino el pronóstico, como cuando existen múltiples acondromas y flebolitos, ya que pasa

de ser una enfermedad de Ollier a un síndrome de Maffucci, aumentando el riesgo de degeneración tumoral en un 30% en el síndrome de Maffucci.

Movilidad reducida ocurre en el síndrome de Bruck (osteogénesis imperfecta con contracturas articulares), mientras que en la osteogénesis imperfecta la movilidad no está tan reducida.

### COMPLICACIONES

Fracturas pueden ocurrir en:

– Osteoporosis como en osteogénesis imperfecta.

– Osteoesclerosis, en la osteopetrosis y hay que diferenciar ambas de la osteopenia neonatal con platiespondilia y fracturas (fig. 1).

Extremidades con discrepancia en su longitud.

– Epífisis punteadas.

– Displasia epifisaria hemimélica.

– Enfermedad de Ollier.

– Exostosis cartilaginosa múltiple.

Vamos a describir los hallazgos que se producen en algún hueso afectado como la escápula o por un dato clínico específico, cifosis, osificación fragmentada del calcáneo, displasias con huesos gráciles o displasias que pueden detectarse al nacimiento, que dada la frecuencia, así como el desconocimiento de la afectación, creemos útil conocerlas, describiendo someramente el diagnóstico diferencial desde el punto de vista radiológico.

### Escápulas

Embriológicamente, Ogden indica que la escápula se desarrolla como un hueso, que crece a lo largo, aunque de una forma diferente, comportándose el borde cartilaginoso vertebral, como la epífisis distal de un hueso largo y el conjunto de la cavidad glenoidea, acromio y coracoides, como el extremo proximal de las epífisis, porque el borde distal metafisario de la escápula es similar a las displasias óseas tipo Bent, caracterizadas por tener campomelia en el fémur como en la displasia campomélica, displasia kifomélica y en la displasia de Stuve Wiedemann y el extremo metafisario de los huesos tubulares largos, de los síndromes de costilla corta polidactilia. El borde vertebral de la escápula (región metafisaria distal) y la cavidad glenoidea (metáfisis proximal), son más redondeadas, con escotadura interna marcada en el tipo Majewski y Beemer. Mientras que en el tipo III correspondiente al de Verma-Naumoff el ángulo inferior de la escápula es irregular e indentado, como ocurre en el extremo metafisario con espículas laterales de los huesos tubulares<sup>5</sup>.

En el síndrome de Saldino-Noonan, la escápula es más hipoplásica, puntiaguda e irregular.

Se afectan de la misma forma que la pelvis, al tener el mismo desarrollo embriológico, pero no suelen observarse ya que es más sencillo ver la pelvis, y suelen es-

tar superpuestas a las costillas, por lo que se suele olvidar su visualización.

Si se observa en la pelvis la existencia de un acetábulo con tres espículas, lo que se denomina pelvis en tridente, la escápula, también presentan una cavidad glenoidea en tridente, como suele ocurrir en múltiples síndromes como acondroplasia, enanismo tanatóforo, Ellis-van-Creveld, síndromes de costilla corta polidactilia, etc.

Cuando la pelvis es de poca altura, las escápulas también tienen poca altura al faltar el cuerpo de la escápula, llegando al grado máximo de acortamiento en el enanismo campomélico, que falta la osificación de los dos tercios inferiores, pudiendo no estar osificado algún pedículo vertebral, además de la displasia kifomélica, que no tiene defecto de la parte distal de la escápula, por lo que se diferencian por esta peculiaridad.

Suelen tener poca altura en las enfermedades por depósito.

En el síndrome de Antely-Bixler (osteodisgenesia multisinostósica), el defecto de la escápula es menos severo, teniendo una forma de U invertida.

Si existen dos espículas en el ángulo inferior de la escápula, puede tratarse de una displasia platiespondílica letal (tipo Luton) y están ausentes estas espículas en el tipo San Diego y en el tipo d del tipo Torrance.

La cavidad glenoidea es frecuente que esté afectada en las displasias letales.

En los años 70, el enanismo tanatóforo se diferenció de 3 displasias con platiespondilia y miembros cortos, como son la espondilodisplasia letal tipo San Diego, tipo Torrance y tipo Luton, diferenciándose por su morfología condro-ósea más que por sus características radiográficas

### Cifosis o giba lumbar

Cifosis del latín y giba del griego. Es la incurvación anterior de la columna lumbar superior, a nivel del cono medular, con desplazamiento posterior de las vertebrae, pudiendo provocar herniación anterior del disco intervertebral en el vértice de la curva, produciéndose gran deformidad que lleve a su reparación quirúrgica, como ocurre en la acondroplasia y en la enfermedad de Morquio, debido a su larga supervivencia. En algunos niños puede haber afectación neural, al comprimirse el cono medular con parestesias, claudicación y paraplegia. Suele ser progresiva. La deformidad se acentúa al sentarse o ponerse de pie. Afectación neurológica ocurre en las mucopolisacaridosis IV<sup>6</sup>.

Las enfermedades de depósito, suelen tener una incurvación más acentuada de lo normal de la columna lumbar al nacer, pero por su incapacidad para desarrollar musculatura para mantener el cuerpo, desarrollan la cifosis y la deformidad se acentúa por la herniación anterior del disco, como indica Swischuk<sup>7</sup>.

Displasias con cifosis lumbar:

Mucopolisacaridosis III (Sanfilipo D).  
Mucopolisacaridosis IV (Morquio A y B).  
Mucopolisacaridosis VI (Maroteaux-Lamy).  
Mucopolisacaridosis VII (Enfermedad Sly).  
Fucosidosis.  
Manosidosis.  
Aspartil-glucosaminuria.  
Sialidosis.  
Enfermedad de depósito del ácido siálico.  
Galactosidosis.  
Mucosulfatasidosis.  
Mucolipidosis II, III y IV.  
Meningomielocele.  
Hipotonía.  
Tuberculosis.  
Ausencia del cuerpo vertebral.  
Regresión caudal.  
Hipotiroidismo.

### Osificación fragmentada del calcáneo

Ocurre en<sup>8</sup>:

Condrodisplasias punteadas.  
Displasia tanatóforica tipo I.  
Acondroplasia.  
Síndromes de costilla corta polidactilia.  
Tipo I (Saldino. -Noonan).  
Tipo II (Majewski).  
Tipo III (Verma. Naumoff).  
Tipo IV (Beemer-Langer).  
Displasia torácica asfíxica.  
Elis Van Creveld.

En la displasia de Osebold-Remondini, que se caracteriza por tener estatura corta, mesomelia, anomalías del carpo y del tarso, con falanges medias hipoplásicas, calcáneo puntiforme, aunque puede considerarse una condrodisplasia punteada.

En las condrodisplasias punteadas, el borde anterior del calcáneo apenas está configurado, estando osificado parcialmente de una forma puntiforme, al existir un retraso en la osificación que ocurre en forma de islotes óseos (puntiforme), estando estos islotes óseos en la periferia de la epífisis no osificada; con el crecimiento se osifica el resto del calcáneo, ocurriendo hacia los dos años, aunque no llega a alcanzar una longitud normal.

Alteraciones en la osificación del calcáneo ocurre en:

Fentoina.  
Warfarin.  
Alcohol.  
Rubéola.  
Déficit vitamina K.  
Trisomía 21.  
Mucolipidosis tipo II.  
Gangliosidosis.

Smith-Lemli-Opitz.  
Condrodisplasias punteadas.  
Displasia tanatófórica tipo I.  
Displasia costilla corta polidactilia tipos I y III.  
Displasia condroectodérmica.  
Displasia torácica asfixiante.  
Síndrome de Larsen.  
Displasia Osebold Remondini.

### Displasias con huesos gráciles

Son las displasias óseas con huesos largos, clavículas y costillas, muy finos, que pueden estar fracturados o no. No suelen sobrevivir por la hipoplasia pulmonar que asocian<sup>9</sup>.

Pueden diagnosticarse de osteogénesis imperfecta, por las fracturas múltiples, pero suele tener la osteogénesis, osteopenia y huesos wormianos.

Tipos:

Post aquinesia.

Secundario a enfermedad neuromuscular.

También pueden tener fracturas y huesos finos:

Hipofosfatasa.

Enfermedad por I-cell.

Hallermann-Streiff.

### En el período neonatal inmediato se suele reconocer

Saldino Noonan.

Tanatóforo.

Acondroplasia.

Síndrome de Jarcho-Levin, al observar la deformidad corporal, en la radiografía de tórax-abdomen, suele apreciarse ausencia de costillas uni o bilateralmente, estando fusionadas con existencia de múltiples anomalías vertebrales, con fusiones de los cuerpos, hemivertebra, asociado a anomalías pulmonares por hipoplasia y secuestro.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Rubin P. Classification of Bone Dysplasias. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1964.
2. Taybi H and Lachman RS. Radiology of síndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias, 4th edn. Mosby-Year Book, St. Louis. 1996.
3. Superti-Furga A, Unger S, and the Nosology and Classification of Genetic Skeletal. Displasia Society. (2007) Am J Med Genet part A 143:1-18 Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2006 Revision".
4. Offiah AC, Hall CM. Radiological diagnosis of the constitutional disorders of bone. as easy as A, B, C? *Pediatr Radiol.* 2003;33:153-61.
5. Mortier GR, Rimoín DL, Lachman RS. The scapula as a window to the diagnosis of skeletal dysplasias. *Pediatr Radio.* 1997;27:447-51.
6. Levin TL, Verdón WE, Anyane-Yebo K, et al. Lumbar gibbus in storage disease and bone dysplasias. *Pediatr Radiol.* 1997;27:289-94.
7. Swischuk LE. The beaked, notched or hooked vertebra. *Radiology.* 1970;95:661-4.
8. Cormier Daire V, Savarrirayan R, Unger S, et al. "Duplicate calcaneus": a rare developmental defect observed in several skeletal dysplasias. *Pediatr Radio.* 2001;31:38-42.
9. Kozlowski K, Masel J, Arbuckle, et al. Gracile bone dysplasias. *Pediatr Raiol.* 2002;32:629-34.

# Actitud diagnóstica ante hiperglucemias asintomáticas

I. Rica, A. Vela, A. Aguayo y P. Martul

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España.

---

La hiperglucemia es un motivo frecuente de consulta en endocrinología pediátrica. Puede ser la primera manifestación de una enfermedad crónica de gran morbilidad, como lo es la diabetes mellitus tipo 1, pero también puede deberse a otro tipo de patologías menos severas, o incluso no constituir ninguna situación de riesgo. Es importante establecer unas pautas de conducta ante la hiperglucemia que permitan descartar o confirmar la presencia de patología, sin causar angustia a una familia ni someter al niño a exploraciones complementarias innecesarias. A la hora de decidir cuál debe ser nuestra actitud diagnóstica es importante diferenciar aquellas hiperglucemias detectadas de forma accidental, estando el niño en situación basal, de otras que aparecen en el contexto de un *stress*, dado que el riesgo que conllevan de patología es diferente.

En esta ponencia nos vamos a ocupar de la valoración de una hiperglucemia en un niño previamente sano, que no presenta ninguna sintomatología derivada de la misma, dejando por lo tanto a un lado la detección de una hiperglucemia en el debut de una diabetes tipo 1.

### HIPERGLUCEMIA. CONCEPTO

La hiperglucemia es la presencia de niveles plasmáticos de glucosa por encima de los límites de la normalidad. Según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes, entendemos por glucemia plasmática normal una cifra < 110 mg/dl en ayunas o < 140 mg/dl, a las 2 horas de realizar una sobrecarga oral de glucosa (OGTT)<sup>1</sup>. Toda glucemia superior a estos límites, en principio, debe considerarse patológica y tenemos que investigar su causa.

En general se acepta que los límites normales de glucemia en la infancia son los mismos que en la edad adulta. Hay pocos autores que lo hayan estudiado. Gabbay M et al<sup>2</sup> muestran la clasificación percentilar de glucemias en ayunas en una población sana de 300 niños (percentil 5:77 mg/dl; percentil 50:90 mg/dl; percentil 95:106 mg/dl). Según sus datos, es posible que cifras situadas entre 105 y 110 mg/dl estén discretamente elevadas para la población infantil. Otra definición utilizada para hiperglucemia, aunque no consensuada, es una cifra de glucosa plasmática > 150 mg/dl en cualquier momento del día. En ocasiones, las determinaciones analíticas no se hacen en ayunas, ni tras una OGTT, sirviéndonos este límite para poder separar la normalidad de la patología<sup>3-5</sup>.

Tras conocer el concepto de hiperglucemia hay que valorar las circunstancias que rodean a la misma, que son de gran importancia a la hora de establecer el riesgo que tienen de deberse a una patología severa. Hay que descartar la ingesta de una medicación hiperglucemiante y, en caso de que exista este antecedente, pensar en esta opción como primera posibilidad etiológica.

Tenemos que conocer si la glucemia elevada se ha detectado en situación basal o si ha coincidido con la presencia de una enfermedad aguda u otra causa de *stress*. En el caso de que sea en condiciones basales, antes de iniciar otros estudios complementarios debemos confirmar que la alteración persiste, dado que esta posibilidad conlleva mayor riesgo de ser debida a una enfermedad que las hiperglucemias constatadas en el curso de una intercurrentia. Ante un *stress*, lo más frecuente es que una hiperglucemia sea transitoria y no conlleve riesgo de patologías, aunque en un pequeño

---

**Correspondencia:** Dra. I. Rica.  
Servicio de Endocrinología Pediátrica.  
Hospital de Cruces.  
Plaza de Cruces, s/n. 48903 Barakaldo. Bizkaia. España.

porcentaje de casos puede deberse a una prediabetes tipo 1 o ser el primer hallazgo de una diabetes tipo Mody (*Maturity Onset Diabetes in the young*). Cuando la hiperglucemia se detecta en un niño obeso, nos tenemos que plantear que se trate de una diabetes tipo 2.

### **PATOLOGÍAS SUSCEPTIBLES DE CAUSAR UNA HIPERGLUCEMIA**

Las enfermedades que con más frecuencia pueden manifestarse con una hiperglucemia asintomática en la infancia y adolescencia son la diabetes tipo Mody, la prediabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2.

#### **Diabetes tipo Mody**

La diabetes tipo Mody es un grupo heterogéneo de diabetes monogénica caracterizado por seguir un patrón de herencia autosómica dominante y diagnosticarse en las 3 primeras décadas de la vida, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y, en general, en ausencia de obesidad. Los primeros casos de pacientes compatibles con un Mody fueron descritos en 1960 por Fajans SS et al<sup>6</sup>. Desde el punto de vista epidemiológico, se estima que la diabetes tipo Mody constituye el 2-5% del total de la diabetes<sup>7,8</sup>.

Es un grupo heterogéneo de trastornos. Se han descrito 6 genes conocidos cuya mutación causa una diabetes tipo Mody<sup>9</sup>. Existe un porcentaje de casos, cada vez menor, clínicamente compatibles con un Mody, en los que no se encuentra ninguna causa genética, hecho que apunta a que puedan existir otros genes, hoy desconocidos, implicados en esta enfermedad.

Los genes implicados en la diabetes tipo Mody son el gen de la glucocinasa y 5 genes que codifican factores de transcripción de la célula  $\beta$  que intervienen en la síntesis y secreción de insulina. El mecanismo inicial de esta enfermedad se origina por una disfunción de la célula  $\beta$  pancreática. La gravedad de la alteración varía en función del tipo de trastorno genético, y por ello las manifestaciones clínicas de los subtipos de diabetes tipo Mody son diferentes.

La proporción de los subtipos de diabetes Mody varía en las series publicadas. Este hecho, si bien pudiera estar influenciada por las diferencias genéticas de las poblaciones estudiadas, más parece deberse a otras características de estas poblaciones y en concreto a la edad de los pacientes. Cuando se incluyen pacientes adultos diagnosticados de Mody, es mayor la prevalencia de los subtipos 1 y 3<sup>10</sup>. Cuando la población es pediátrica, se incrementa mucho la proporción de Mody 2<sup>11</sup>. En un estudio multicéntrico coordinado en el Hospital de Cruces que incluye 94 pacientes diagnosticados de esta afección, mayoritariamente en edad pediátrica, la prevalencia de Mody 2 alcanza el 80,9%<sup>12</sup>.

En relación con esta enfermedad y la presencia de una hiperglucemia asintomática, tenemos que detener-

nos en el Mody 2, que es el subtipo más prevalente en la edad pediátrica. Está originada por mutaciones en el gen de la glucocinasa, es una enfermedad leve que se caracteriza por la presencia de niveles discretamente elevados de glucemia en ayunas desde el nacimiento. La enfermedad no progresa con la edad, salvo en aquellos pacientes que con el paso del tiempo asocian la presencia de otros factores diabetogénicos, como pudiera ser la obesidad.

En el Mody 2, la función de la glucocinasa está alterada. Esta enzima que cataliza la fosforilación de glucosa a glucosa-6 fosfato, actúa como sensor de la célula  $\beta$  para la glucosa. En dicha afección la glucocinasa responde formando insulina ante glucemias inadecuadamente elevadas<sup>13</sup>; hecho que provoca un estado crónico de hiperglucemia leve. Estudios funcionales de las diferentes mutaciones de glucocinasa muestran que la deficiencia de síntesis de insulina en ocasiones alcanza el 60%, pero la manifestación clínica de la enfermedad no es severa, hecho que hace pensar en que existan algunos mecanismos fisiológicos de compensación en la célula  $\beta$  en estos pacientes<sup>14</sup>.

En lo que se refiere a diabetes tipo Mody e hiperglucemia casual, no existen muchos datos en la bibliografía. Massa et al<sup>11</sup> publicaron un trabajo en el que comunicaron las mutaciones encontradas en el gen de la glucocinasa en 54 pacientes pediátricos diagnosticados de Mody 2. La media de sus glucemias basales fue tan sólo de 122 mg/dl y el 50% tuvieron una respuesta de intolerancia hidrocarbonada tras la OGTT.

En un estudio multicéntrico italiano publicado por Lorini R et al<sup>15</sup> en el que estudiaron 748 niños sanos, no obesos con hiperglucemia accidental (dos glucemias en ayunas > 100 mg/dl), encontraron un 30% de diabetes tipo Mody.

El estudio multicéntrico español de diabetes tipo Mody<sup>12</sup> incluye a 76 pacientes pediátricos. La media de sus glucemias basales fue 124 mg/dl y la mayoría tuvieron una intolerancia a los hidratos de carbono. El 18% de ellos tuvo como la única manifestación de la enfermedad una hiperglucemia transitoria, y su respuesta a la OGTT fue normal.

Ante una hiperglucemia leve pero mantenida en un niño sano, debemos descartar como primera posibilidad un Mody 2. Apoya esta sospecha clínica el hecho de que podamos comprobar la presencia de una herencia autosómica dominante de diabetes en la familia del niño, pero que no exista este antecedente, no la descarta por completo. Es posible que alguno de los progenitores del niño tengan un Mody 2 sin que haya sido diagnosticado y tampoco podríamos descartar una mutación de novo.

#### **Prediabetes tipo 1**

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune que se desarrolla en personas con una genética de ries-

go para padecerla. Cuando se diagnostica clínicamente, el páncreas ha sido destruido casi en su totalidad, pero el proceso autoinmunitario, en general, se ha iniciado años antes. Conceptualmente es posible que durante este tiempo, en el cual progresivamente se va perdiendo función pancreática (fase de prediabetes), ante una situación de *stress*, el páncreas sea insuficiente y podamos detectar niveles elevados de glucemia que se normalicen posteriormente. Por ello, desde hace años se ha estudiado el riesgo de diabetes tipo 1 que conlleva la detección de una hiperglucemia aislada. En general se acepta que este riesgo es menor si la hiperglucemia se constata en una situación de *stress* que si se trata de una hiperglucemia objetivada en situación basal.

Los estudios publicados en la bibliografía muestran resultados variables. Herskowitz-Dumont et al<sup>16</sup> estudiaron el riesgo de diabetes tipo 1 que tenían 63 niños con una hiperglucemia en ayunas. Se les practicaron estudios de autoinmunidad antipancreática y de función pancreática. El seguimiento a 2 años mostró que el 32% de los que habían tenido la hiperglucemia en condiciones basales desarrollaron una diabetes tipo 1. Sin embargo, sólo el 2,5% de aquellos en los que la hiperglucemia se había detectado en una situación de *stress* desarrollaron la enfermedad. Herskowitz et al, en un estudio previo, también publicaron que un 27% de niños que habían tenido una hiperglucemia aislada desarrollaron una diabetes tipo 1 en un breve periodo de tiempo. Todos ellos tuvieron autoanticuerpos antipancreáticos positivos y una secreción precoz de insulina tras la sobrecarga intravenosa de glucosa inferior al percentil 1 para su edad<sup>17</sup>.

Shehadeh N et al<sup>3</sup> estudiaron a 36 niños que habían tenido una hiperglucemia en situación de *stress* (valor > 150mg/dl). En un seguimiento a 3 años, ninguno desarrolló una diabetes tipo 1. Inicialmente hubo un 8% de niños con anticuerpos antiinsulina positivos y un 22% con una insulinemia precoz inferior al percentil 1 para su edad. Dichas alteraciones no se confirmaron al realizar los estudios unos años después. Schatz et al<sup>18</sup> concluyeron en otro estudio de seguimiento que en ausencia de genética de riesgo para diabetes tipo 1 o de anticuerpos antipancreáticos positivos, una hiperglucemia casual no conlleva riesgo de diabetes tipo 1.

Valerio et al<sup>4</sup> controlaron durante 4 años a niños que habían presentado una hiperglucemia que coincidía con una situación de *stress* (glucemia = a 150 mg/dl), y concluyeron que ninguno evolucionó a diabetes tipo 1.

Bhisitkul et al<sup>5</sup>, en un estudio de autoinmunidad antipancreática en 30 niños que habían tenido una hiperglucemia (valor > 150 mg/dl) en el contexto de una enfermedad, sólo encontraron 1 niño con valores positivos de anticuerpos antiinsulina. En 3 años de evolución ninguno desarrolló una diabetes tipo 1.

Lorini L et al<sup>15</sup> realizaron estudios de antígenos de histocompatibilidad (HLA), autoinmunidad antipancreática y OGTT a 748 niños y adolescentes que habían tenido en 2 ocasiones una glucemia en ayunas > 100 mg/dl. La conclusión de su seguimiento a 4 años fue que estos niños tienen un riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 superior al de la población general, que se asemeja al que tienen los familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 1.

En un trabajo realizado por nuestro grupo, cuyos datos iniciales fueron publicados por Vela et al<sup>19</sup>, se estudió a 38 niños que tuvieron una glucemia > 140 mg/dl en el curso de una enfermedad aguda. La media de las hiperglucemias fue 230 mg/dl. Los niños fueron controlados en la consulta de endocrinología infantil. Se les practicó un estudio de autoinmunidad antipancreática y de función pancreática, con sobrecarga oral y/o intravenosa de glucosa. Un 15% de los niños presentó positividad para un autoanticuerpo; 1 paciente mostró 2 autoanticuerpos positivos y otro, 3 determinaciones positivas. En 10 años de evolución sólo este paciente ha desarrollado una diabetes mellitus tipo 1.

No es fácil resumir el resultado de todos estos trabajos. La metodología de cada uno de ellos es diferente. El tipo de hiperglucemias, los estudios que se han realizado y el número de años de seguimiento son variables. Como conclusión, ante un niño en el que se detecte una hiperglucemia (valor > 150 mg/dl), aun siendo en el contexto de una situación de *stress*, es necesario descartar una prediabetes tipo 1. La prevalencia de este trastorno es baja, pero el riesgo sí es superior al de la población general, quizás superponible al que tienen los familiares de primer grado de diabéticos tipo 1.

Como propuesta diagnóstica, en estos casos hay que determinar anticuerpos antipancreáticos. Si más de uno de ellos son positivos, el riesgo de diabetes tipo 1 aumenta. Antes de informar a la familia en este sentido hay que comprobar que el niño tiene un HLA de riesgo de diabetes tipo 1; en otra circunstancia la interpretación de la autoinmunidad positiva sería diferente. Si se confirma el HLA de riesgo, hay que valorar la función pancreática con una sobrecarga intravenosa de glucosa y controlar la evolución de los niños; dado que posiblemente desarrollará una diabetes tipo 1 a medio plazo.

## Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2, por lo regular ha sido considerada una enfermedad propia de la edad adulta. En la última década, debido al incremento de la obesidad exógena en la infancia y adolescencia, estamos asistiendo de forma secundaria a un aumento de la diabetes tipo 2. Ya hay estudios epidemiológicos que muestran esta tendencia en algunas poblaciones específicas<sup>20,21</sup>. Pinhas-Hamiel et al comunicaron que la diabetes tipo 2 constituye el 33% de los nuevos casos de diabetes diagnosticados

en población urbana de Cincinnati de 10 a 19 años de edad, en el año 1994<sup>22</sup>.

El mecanismo fisiopatológico inicial de la diabetes tipo 2 es una resistencia a la acción de la insulina, que se traduce en una menor capacidad de la insulina para facilitar el uso de glucosa por los tejidos muscular y adiposo. La resistencia insulínica en el hígado favorece la producción hepática de glucosa. Durante las fases iniciales de esta enfermedad la glucemia se mantiene normal a expensas del aumento de la síntesis de insulina pero con el paso del tiempo, el páncreas llega a ser insuficiente y aparece la diabetes. Hay factores que se relacionan con insulinoresistencia, destacando aspectos genéticos y raciales, la pubertad, la obesidad exógena o el peso al nacer, entre otros.

La edad media del diagnóstico de esta patología en la infancia y adolescencia es cercana a los 13 años, y coincide habitualmente con un estadio III de Tanner. En general los pacientes están asintomáticos durante un periodo de tiempo prolongado por lo que el 50% de ellos son referidos al especialista por la detección de una hiperglucemia o una glucosuria<sup>2</sup>. Existe un porcentaje menor de pacientes cuyo debut puede remedar una diabetes mellitas tipo 1. La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen una obesidad severa. En el estudio de Pinhas-Hamiel et al<sup>22</sup> los pacientes tenían un IMC medio de 38 kg/m<sup>2</sup>.

Cuando detectemos una hiperglucemia en un adolescente obeso, aunque no exista ninguna sintomatología asociada, hay que realizar una OGTT con el fin de objetivar la fase del trastorno en la que se encuentra: insulinoresistencia, intolerancia hidrogenocarbonada o diabetes. Además hay que comprobar que tiene reserva pancreática y descartar autoinmunidad antipancreática. En función de todo ello, se podrá determinar el tipo de tratamiento a seguir: dieta, ejercicio o farmacoterapia.

### HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A STRESS

El *stress* que acompaña a enfermedades agudas severas causa la activación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal con la consiguiente elevación de los niveles de cortisol, como respuesta esencial para la adaptación del organismo a la enfermedad y para el mantenimiento de la homeostasis interna. Así mismo, se produce un aumento del tono simpático con elevación de los niveles de adrenalina y noradrenalina, y un incremento del glucagón y de la hormona de crecimiento<sup>23</sup>. Todo ello favorece el aumento de la gluconeogénesis con el secundario incremento de los niveles de glucosa en plasma, hecho que en principio es necesario para poder garantizar la demanda incrementada de glucosa por el organismo.

Existen otros factores secundarios al *stress* que facilitan la hiperglucemia como son cierta resistencia periférica a la acción de la insulina, y una disminución de su

síntesis favorecida por la activación de los receptores  $\alpha$  pancreáticos<sup>24</sup>. Además algunas citoquinas propias del proceso inflamatorio en concreto la interleuquina-1 y el factor de necrosis tumoral, tienen capacidad de disminuir la secreción de insulina<sup>25</sup>. Hay otros factores coadyuvantes al tratamiento que favorecen la hiperglucemia, como son la administración de drogas vasoactivas, corticoides exógenos, sueros glucosados y alimentación enteral. Por todo ello, en el contexto de enfermedades críticas es frecuente detectar niveles de glucosa elevados sin que en general, esta circunstancia constituya un estado prediabético. En el ámbito de la medicina intensiva por lo general se considera hiperglucemia a un nivel de glucosa plasmática superior a 200 mg/dl<sup>26</sup>.

Se están desarrollando ensayos clínicos en pacientes adultos en situación crítica, para valorar la repercusión que puede tener un control más estricto de la glucemia plasmática en su morbi/mortalidad. El Leuven Intensive Insulin Therapy Trial<sup>27</sup> fue diseñado para comparar un tratamiento insulínico intensivo, manteniendo niveles de glucosa entre 80 y 110 mg/dl, con el tratamiento convencional para corregir glucemias superiores a 200 mg/dl, en 1548 pacientes críticos. Los resultados han demostrado un descenso de la morbi/mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo.

La glucosa tiene una acción proinflamatoria demostrada<sup>28</sup>. El control estricto de sus valores en cifras inferiores a 110 mg/dl en pacientes críticos produce un efecto antiinflamatorio. La hiperglucemia también tiene una acción protrombótica; reduce los niveles de óxido nítrico en las células endoteliales causando una reactividad vascular y perfusión tisular, alteradas. La insulina tiene un potente efecto agudo antiinflamatorio así como acción antitrombótica y fibrinolítica, quizás por revertir los niveles de óxido nítrico endoteliales. Estos son algunos aspectos que pueden explicar la mejoría de estos pacientes con insulinoterapia intensiva y un estricto control de su glucemia<sup>29</sup>.

El conjunto de los estudios que han valorado el riesgo de diabetes tipo 1 en niños que han tenido una hiperglucemia en una situación de *stress*, muestra que aunque teóricamente este riesgo existe, en la mayoría de los casos la hiperglucemia es transitoria y posteriormente no aparece ninguna enfermedad del metabolismo hidrogenocarbonado<sup>3-5,16,17,19,20</sup>. Hay algunas situaciones que conllevan mayor riesgo de hiperglucemia, como son la fiebre elevada (> 39,5° C) y la determinación analítica en el contexto de un politraumatismo o de una convulsión febril<sup>4</sup>.

Otra circunstancia que facilita la aparición de una hiperglucemia en niños es el tratamiento intensivo de las crisis asmáticas. El asma es una enfermedad muy prevalente en la infancia. En los últimos años se ha intensificado el tratamiento médico de las crisis siendo habitual la administración de dosis altas de corticoides por vía

oral y de broncodilatadores inhalados. Ambos fármacos son hiperglucemiantes, hecho que sumado a la hiperglucemia secundaria a la situación de *stress* que conlleva la propia crisis de asma hace frecuente que se detecten glucemias elevadas en estos niños. En ocasiones se acompañan de glucosuria y no es inhabitual que puedan asociar cetonuria, derivada del ayuno de horas previas. Todo ello hace dudar de si se trata del debut de una diabetes tipo 1. En ausencia de síntomas derivados de la hiperglucemia, lo más razonable es esperar la evolución espontánea del paciente dado que en la mayoría de las ocasiones las alteraciones desaparecen de forma espontánea. En nuestro estudio<sup>12</sup> ninguno de los niños asmáticos tuvo autoanticuerpos positivos.

### PROPUESTA DIAGNÓSTICA ANTE UNA HIPERGLUCEMIA

*Hiperglucemia en ayunas.* Ante una hiperglucemia en ayunas confirmada en un niño no obeso, hay que investigar, como primera posibilidad, si se trata de una diabetes Mody 2. En el caso de que los antecedentes familiares no muestren una herencia autosómica dominante, sería aconsejable hacer una glucemia a ambos progenitores. Ante una sospecha de Mody 2, se debe solicitar un estudio genético para la confirmación de la misma. Para definir cuál es el grado de alteración del metabolismo hidrocarbonado del niño hay que hacer una sobrecarga oral de glucosa y una determinación de HbA1c. Por último hay que solicitar un estudio de autoanticuerpos antipancreáticos con el fin de comprobar la negatividad de los mismos.

*Hiperglucemia en situación de stress.* Aunque se haya tratado de una hiperglucemia transitoria y la glucemia basal del niño sea normal, tenemos que hacer una determinación de autoanticuerpos antipancreáticos. Si los éstos son negativos, el niño no precisa de otras exploraciones complementarias.

Si el resultado de más de un autoanticuerpo es positivo deberíamos determinar el HLA del niño. Si estamos ante un HLA de genética de riesgo de diabetes tipo 1, hay que hacer un seguimiento periódico de su función pancreática realizando sobrecargas intravenosas de glucosa, dado el riesgo aumentado que tiene de debutar con esta enfermedad en un plazo medio. Si obtenemos sólo un autoanticuerpo positivo es recomendable hacer un seguimiento periódico de autoanticuerpos antipancreáticos en el niño, pero de momento no debemos alarmar a la familia en lo que a riesgo elevado de diabetes tipo 1 se refiere.

*Hiperglucemia y obesidad.* Aunque es cierto que un niño obeso puede tener una diabetes tipo 1 o un Mody, si se detecta una hiperglucemia en situación basal o en una intercorrelación habría que pensar que puede ser se-

cundaria a la obesidad exógena. Es necesario valorar su metabolismo hidrocarbonado con una OGTT, con el fin de conocer si existe una insulinoresistencia, una intolerancia hidrocarbonada o una diabetes. A pesar de la sospecha de diabetes tipo 2, hay que solicitar una determinación de autoanticuerpos antipancreáticos para descartar la presencia de autoinmunidad.

Para concluir, son dos las circunstancias más frecuentes para estudiar una hiperglucemia asintomática en la consulta de endocrinología infantil: una hiperglucemia transitoria detectada en una situación de *stress* o niveles discretamente elevados de glucemia en ayunas, en condiciones basales. La actitud diagnóstica inicial es diferente. En la primera situación, lo más probable es que no se detecte ninguna patología, aunque hay que descartar una prediabetes tipo 1. En la segunda circunstancia, lo más frecuente es que exista una patología que hay que diagnosticar. Hay que descartar una diabetes tipo Mody, fundamentalmente el Mody 2. En el caso de que la hiperglucemia se detecte en un niño obeso hay que plantearse que se trate de una diabetes tipo 2 y estudiar por lo tanto la posible repercusión de la obesidad exógena en su metabolismo hidrocarbonado.

### BIBLIOGRAFÍA

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1999; (Suppl 1):S5-S19.
2. Gabbay M, Cesarini PR, Dib SA. Type 2 diabetes in children and adolescents : literature review. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:201-8.
3. Shehadeh N, On A, Kessel I, Perlman R, Even L y cols. Stress Hyperglycemia and the risk for development of Type 1 Diabetes. *J Ped Endocrinol & Metab*. 1997;10:283-6.
4. Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R and Tenore A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr*. 2001;90:618-22.
5. Bhisitkul Dm, Vinik AI, Morrow AL; Jin-Xiong S, Shults J, Powers A, Maclaren. Prediabetic markers in children with stress hyperglycemia. *N. Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:936-41.
6. Fajans SS, Floyd JC, Pek S and Conn JW. The course of asymptomatic diabetes in young people, as determined by levels of blood glucose and plasma insulin. *Trans Assoc Am Physicians*. 1969;82:211-24.
7. Ledermann HM. Is maturity onset diabetes at young age more common in Europe than previously assumed? *Lancet*. 1995;345:648.
8. Velho G, Frogel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol*. 1998;138:233-9.
9. Giuffrida F, Reis A. Genetic, and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young Diabetes, Obesity and Metabolism. 2005;7:318-26.
10. Johansen A, Ek J, Mortensen HB, Pedersen O, Hansen T 2005 Half of clinically defined maturity-onset diabetes of the young patients in Denmark do not have mutations in HNF4A, GCK and TCF1. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4607-14.

11. Massa O, Meschi F, Cuesta-Muñoz A, Caumo A, Cerutti F, Toni S, et al. High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with Mody. Influence on glucose tolerance, first-phase insulin response, insulin sensitivity and BMI. *Diabetología*. 2001;44:898-905.
12. Estalella I, Castaño L, Martul P, Vázquez JA y Rica I. Análisis del gen de la glucokinasa en diabetes tipo Mody. *An Esp Ped*. 2002;56:132.
13. Froguel P, Zouali H, Vionnet N et al. Familial hyperglycemia due to mutation in the glucokinase. *N Eng J med*. 1993;328:697-702.
14. Byrne MM, Sturis J, Clement K et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycaemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest*. 1994;93:1120-30.
15. Lorini R, Alibrandi A, Vitali L, Klersy C, Martinetti M and cols. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2001;24:1210-6.
16. Herskowitz-Dumont R, Wolfsdorf JI, Jackson RA, Eisenbarth GS. Distinction between transient hyperglycaemia and early insulin-dependent diabetes mellitus in childhood: a prospective study of incidence and prognostic factors. *J Pediatr*. 1993;123:347-54.
17. Herskowitz RD, Wolfsdorf JI, Ricker AT, Vardi P, Dib S and Eisenbarth GS. Transient hyperglycemia in childhood: identification of a subgroup with imminent diabetes mellitus. *Diabetes Research*. 1988;9:161-7.
18. Schatz DA, Kowa H, Winter WE, Riley WJ. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. *J Pediatr*. 1989;115:676-80.
19. Vela A, Rica I, Castaño L, Bilbao R, MartulP. Estudio de hiperglucemia transitoria en niños. *Ann Es Ped*. 1998; suppl 111:S85.
20. Rosembloom AL; Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999;22:345-54.
21. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ; Engeugau MM, Rios-Burrows N and cols. Type 2 diabetes among North American children and adolescents. *J Pediatr*. 2000;136:664-72.
22. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Stanford D y cols. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*. 1996;128:608-15.
23. Van den Berghe. Neuroendocrine pathobiology of illness. *Crit Care Clin*. 2002;18:509-28.
24. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness hyperglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001; 15:533-51.
25. Mehta VK, Hao W, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Low dose interleukin 1 and tumornecrosis factor individually stimulate insulin release but in combination cause suppression. *Eu J Endocrinol*. 1994;130:208-14.
26. McCowen KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 2001;17:107-34.
27. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F and cols. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med*. 2001; 345:1359-67.
28. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. The potential therapeutic role of insulin in acute myocardial infarction in patients admitted to intensive care and in those with unspecified hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2003;26:516-9.
29. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*. 2004;30:748-56.

# Tratamiento de la enfermedad de Graves en la edad pediátrica

R. Barrio Castellanos

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

---

### INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo es una patología infrecuente en la infancia y en la adolescencia<sup>1</sup>. La causa más frecuente de tirotoxicosis en la edad pediátrica es la enfermedad de Graves (EG)<sup>2</sup>. Su incidencia varía del 0,1/100.000 en el niño al 3/100.000 en el adolescente<sup>3</sup>.

Hay que considerar a la EG pediátrica una entidad específica, diferente de la de los adultos. Los pacientes pediátricos son más refractarios al tratamiento médico y requieren la administración de antitiroideos (AT) durante períodos más prolongados para conseguir la remisión.

Para el tratamiento de la EG contamos con 3 modalidades terapéuticas, los antitiroideos (tionamidas), la cirugía y el I<sup>131</sup>. Ninguna de estas tres opciones terapéuticas ha demostrado ser la ideal o ser superior a las otras, por lo que hoy en día todavía existe una gran controversia sobre el tratamiento idóneo para la enfermedad de Graves infantil<sup>4,5</sup>. La elección del tratamiento inicial varía notablemente entre los distintos países.

Las tres opciones terapéuticas se asocian a efectos adversos. Las drogas antitiroideas, que tienen un bajo índice de remisiones (30-40%) a pesar del tratamiento prolongado<sup>6</sup>, se asocian en un 20-30% de los casos a reacciones adversas<sup>7</sup>. La tiroidectomía, indicada sobre todo en caso de bocios grandes, lleva a índices altos de curación (90%) con un control del hipertiroidismo muy rápido, pero es un proceso quirúrgico complejo que puede llevar a hipoparatiroidismo o alteración del nervio recurrente. Con el I<sup>131</sup>, que consigue también un alto índice de curaciones (> del 90%) a bajo coste, no se conoce totalmente su seguridad a largo plazo.

### TRATAMIENTO MÉDICO CON TIONAMIDAS

Es la forma de terapia inicial más frecuentemente utilizada en la edad pediátrica, sobre todo en Europa<sup>4,8</sup>, en donde el radioyodo y la cirugía se consideran tratamientos alternativos.

Con los AT la normalización de la función tiroidea se consigue en una media de 4-6 semanas. Los AT (carbimazol/metimazol [MTZ] o propiltiouracilo [PTU]), además del efector inhibidor de la síntesis de hormonas tiroideas parecen tener también un efecto inmunosupresor. Basado en este efecto dual algunos autores recomendaban la utilización concomitante de AT y tiroxina. Sin embargo, en nuestra experiencia<sup>6</sup> y en la de otros autores<sup>3,9,10</sup> no se ha evidenciado diferencias en las recaídas de la enfermedad. El PTU, además, inhibe la conversión periférica de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>.

Laurberg<sup>11</sup> apunta que las remisiones con AT se asocian principalmente a la restauración del estado eutiroides y que no es un efecto especial de la droga AT, por lo que enfatiza la necesidad de conseguir y mantener el estado eutiroides en los pacientes con EG.

Excepto en la EG neonatal, en la que el tratamiento de elección es el PTU, el AT de elección es el carbimazol, que hay que dar inicialmente en 3 dosis al día a 0,5 mg/kg/día<sup>8</sup> y cuando se obtiene el eutiroidismo reducir la dosis, en general, a la mitad o dos tercios en una dosis al día. Se puede añadir beta bloqueantes (propranolol) en dosis e 1 a 6 mg/kg/día a intervalo de 8 a 12 horas para controlar los síntomas cardiovasculares hasta que se consigue el eutiroidismo.

Las remisiones con AT a largo plazo son, en general, menores del 30 al 40%<sup>3,6</sup>. Algunos autores en-

---

**Correspondencia:** Dra. R. Barrio Castellanos.  
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal.  
Ctra. De Colmenar, km. 9,1. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: rbarrio.hrc@salud.madrid.org

cuentran que estas remisiones son inferiores en la edad prepuberal<sup>12</sup> pero no lo es en nuestra experiencia ni en la de Lazar<sup>13</sup>. Ningún estudio ha establecido cuál es la duración mínima del tratamiento médico en la edad pediátrica para prevenir la recaída después de retirarlo. En nuestra experiencia obtenemos un 40% de remisiones tras una media de 5 años de tratamiento AT<sup>6</sup>.

Los efectos adversos oscilan entre el 17-30% en las distintas series<sup>2,4,6</sup>. En general, en la edad pediátrica, los efectos adversos son leves y no requieren retirar el tratamiento. Aunque éstos pueden ocurrir durante todo el tiempo del tratamiento, en general, ocurren en los 2 a 3 primeros meses del mismo. La agranulocitosis y la hepatitis se han evidenciado en el 0,4% de los pacientes adultos pero no hay datos en la edad pediátrica<sup>3</sup>. Los efectos adversos graves requieren la retirada rápida del AT.

No se han encontrado claros factores predictivos sobre qué pacientes van a presentar remisión completa con AT. Se ha propuesto datos como la edad, el tamaño del bocio, los niveles iniciales de T3, T4 y anticuerpos antitiroideos<sup>10,14</sup> y la dosis necesarias de AT para mantener el eutiroidismo<sup>6</sup>.

Cuando falla el tratamiento antitiroideo está discutido cuál es la mejor opción terapéutica. Algunos abogan por seguir con AT y otros sugieren la utilización de la cirugía o el I<sup>131</sup>.

### TRATAMIENTO CON I<sup>131</sup>

El I<sup>131</sup> es la primera opción terapéutica en los adultos con EG en USA desde hace 60 años ya que tiene baja morbilidad y bajo costo. Sin embargo, en Europa tan sólo el 22% de los pacientes adultos con EG son tratados con I<sup>131</sup>. Más de 2 millones de personas han recibido este tipo de terapia en todas las edades<sup>15</sup>, habiéndose observado que también es eficaz en la EG infantil<sup>16</sup>. Aun así, en la edad pediátrica hay una gran controversia sobre la utilización del I<sup>131</sup>.

Mientras que las tionamidas suele ser el tratamiento inicial en Europa<sup>17</sup> y en caso de fallo terapéutico se plantea el uso de cirugía o el radioiodo, en USA el I<sup>131</sup> es usado cada vez con mayor frecuencia para el tratamiento de la EG en la edad pediátrica, en algunos centros como terapia inicial y en otros cuando hay efectos adversos del tratamiento con tionamidas. Ello es debido a su simplicidad, bajo coste económico y seguridad, ya que no se ha demostrado incremento en el riesgo de neoplasia tiroidea, alteración gonadal o anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes tratados con radioiodo durante la infancia. El escape de Chernobyl, con el incremento del cáncer tiroideo en los niños expuestos a la irradiación en su infancia, ha apoyado la actitud de recelo que se tiene en Europa a su utilización en la edad pediátrica<sup>18</sup>.

### Calculo de la dosis de I<sup>131</sup>

Todavía está discutido si se debe dar en dosis suficientes para producir ablación y llevar al hipotiroidismo o dosis más bajas para intentar conseguir el eutiroidismo, aunque en la actualidad hay mayor consenso en la utilización de radioiodo a dosis ablativas. Existe controversia sobre la dosis óptima de I<sup>131</sup> para la ablación de la glándula tiroidea. La cantidad de yodo captado por el tiroides refleja el tamaño de la glándula tiroidea y la actividad de la enfermedad. Aunque es mejor individualizar la dosis según el tamaño de la glándula tiroidea y su capacidad de captar radioiodo, algunos autores sugieren dar dosis fijas de 5 mCi (185 MBq) para los pacientes con bocio pequeño, 10 mCi (370 MBq) para aquellas glándulas de tamaño medio y 15 mCi (555 MBq) para los de bocios grandes. El tamaño tiroideo normal está entre 0,5 y 1 g por año de edad, llegando a 15 a 20 g en los adultos, pero lo mejor manera de determinar el tamaño es mediante ecografía. Rivkees y Cornelius<sup>19</sup> demuestran que para una dosis segura de ablación del tejido tiroideo se necesitan dosis superiores a 300 µCi I<sup>131</sup> por gramo de tejido, sobre todo si el tiroides es grande.

Las dosis altas de I<sup>131</sup> curan el hipertiroidismo en un 90% pero causan hipotiroidismo en, al menos, un 80%<sup>20</sup>. Es mejor utilizar las dosis más altas para minimizar el riesgo de que persista el hipertiroidismo. En los niños tratados con una dosis entre 150 y 200 µCi I<sup>131</sup> sólo persiste el hipertiroidismo en el 5 al 20% y el 60 al 90% se hacen hipotiroideos<sup>21</sup>.

El éxito de tratamiento con radioiodo es influenciado, no sólo por el tamaño de la glándula tiroidea sino, además, por el nivel de los anticuerpos estimulantes tiroideos<sup>22</sup>. La respuesta es menor cuanto mayor sea el nivel de los mismos. Cuando falla un primer tratamiento con I<sup>131</sup> se puede dar una nueva dosis de 2 a 6 meses después.

### Efecto del tratamiento previo con tionamidas

Hay evidencias que demuestran que la respuesta al I<sup>131</sup> es menor tras el tratamiento con el PTU<sup>23,24</sup>; en estas situaciones se precisan dosis más altas de I<sup>131</sup> y se obtienen una menor tasa de curaciones. En contraste, dos estudios prospectivos randomizados con tratamiento previo con MTZ retirándolo de 4 a 6 días antes de la administración no tienen efecto sobre la eficacia comparado con el grupo no tratados previamente con antitiroideos<sup>25</sup>.

Aunque los pacientes con hipertiroidismo leve pueden ser tratados con beta-bloqueantes mientras se espera el efecto del I<sup>131</sup>, muchos pacientes son tratados previamente con PTU o MTZ hasta que se consigue el eutiroidismo. Estas drogas deben de ser retiradas antes del tratamiento con I<sup>131</sup> para evitar una alteración en la captación de radioiodo y pueden ser reintroducidas después del tratamiento. Se aconseja retirar el MTZ 3

días antes y reinstaurarlo 3 días después de dar el radioiodo.

Además, la administración previa de drogas antitiroideas es cuestionada pues no protege del empeoramiento de la tirotoxicosis tras el  $I^{131}$ .

Estudios retrospectivos sugieren que la terapia con tiamidas después del  $I^{131}$  se asocia a un nivel más bajo de hipotiroidismo pero a un nivel más alto de recidiva de hipertiroidismo. Sin embargo, en un ensayo randomizado con 149 pacientes con hipertiroidismo tratados o no con MTZ 7 días después del tratamiento con  $I^{131}$  no se encontraron diferencias después de un año en la frecuencia de recurrencias o del desarrollo de hipotiroidismo<sup>26</sup>.

### Efectos secundarios del tratamiento con $I^{131}$

Entre las complicaciones del tratamiento con  $I^{131}$  está el hipotiroidismo, que es el efecto adverso más frecuente. Ocurre en el 20 al 40% de los niños después de un año del tratamiento y su incidencia se incrementa del 2 al 3% por año, de manera que la mayoría de los niños terminan hipotiroideos. El hipotiroidismo que se desarrolla en el primer año puede ser transitorio aunque la mayoría de ellos, años más tarde, de 2 a 11 años después<sup>27</sup>, desarrollan un hipotiroidismo permanente. Esto ocurre por el efecto tardío de la irradiación y la infiltración linfocítica, un proceso similar al de la tiroiditis linfocitaria crónica. El porcentaje de hipotiroidismo el primer año depende de la dosis de  $I^{131}$  pero ésta no influye en los años posteriores.

Otro de los efectos secundarios es la tiroiditis inducida por la radiación, que se produce en menos del 1% de los pacientes y suele desarrollarse en las primeras semanas después del tratamiento. Se manifiesta por dolor importante en la zona tiroidea durante 2 a 3 semanas y puede acompañarse de exacerbación del hipertiroidismo, a menos que las reservas de hormonas tiroideas hayan sido eliminadas con el tratamiento previo con tiamidas. El tratamiento del dolor suele ser suficiente con antiinflamatorios no esteroideos pero en los casos más graves pueden requerir esteroides.

La recurrencia del hipertiroidismo suele ser secundaria al crecimiento del tiroides remanente en pacientes que permanecen eutiroideos por el estímulo continuado de los anticuerpos estimulantes tiroideos.

La alteración de la función paratiroidea puede ser secundaria a la exposición de las glándulas paratiroideas a dosis significativas de radiación. El hipoparatiroidismo, que cuando ocurre suele ser transitorio, es muy poco frecuente tras el uso de  $I^{131}$ . Por otro lado, la exposición de las paratiroideas a la radiación puede predisponer, a largo plazo, al desarrollo de un hiperparatiroidismo por lo que se recomienda el control de la calcemia cada 5 años tras este tipo de terapia. Sin embargo, el único estudio<sup>28</sup> en pacientes tratados con  $I^{131}$  por enfermedad de Graves que ha tenido en cuenta la

edad y sexo comparado con controles no ha detectado un incremento de incidencia de hiperparatiroidismo.

Se ha evidenciado un incremento del riesgo de adenomas benignos tiroideos en los adolescentes tratados con radioiodo pero no del cáncer tiroideo<sup>29</sup>. Este riesgo es mayor en los pacientes que reciben dosis menores de  $I^{131}$ . En el análisis realizado por Ron et al<sup>30</sup> de 7 estudios sobre el riesgo de desarrollar carcinoma tiroideo después de la irradiación, se evidenció que el riesgo en los menores de 5 años es dos veces superior que en niños tratados entre los 5 y 9 años y cinco veces mayor que en los niños tratados entre los 10 y los 14 años. El riesgo de cáncer tiroideo no es significativo por encima de los 15 años de edad en el momento de la exposición<sup>31</sup>, por lo que muchos endocrinólogos pediátricos sugieren que pueda ser utilizado como terapia de segunda línea en adolescentes. La alta susceptibilidad del niño pequeño al efecto carcinogénico de la radiación en el tiroides contrasta con la susceptibilidad muy baja en los adultos. Esto es debido al mayor efecto de la irradiación en los periodos de rápida proliferación celular, como se observa en el periodo de desarrollo de la glándula tiroidea.

La experiencia en niños y adolescentes con hipertiroidismo tratados con  $I^{131}$  es de unos 1.000 individuos y la duración del seguimiento en los distintos estudios va de 5 a 36 años<sup>16</sup>. En el estudio retrospectivo de Read et al se analizan los datos a 26 y 36 años de 116 pacientes menores de 20 años que fueron tratados con  $I^{131}$  y que en el momento del tratamiento tenían entre 3 y 19 años. Ninguno de los pacientes desarrolló cáncer tiroideo o leucemia. Al principio daban dosis más bajas de  $I^{131}$  y la necesidad de nueva dosis fue alta; al incrementar la dosis inicial los resultados fueron mejores pero todos menos 2 se hicieron hipotiroideos. Estos estudios no revelan incremento de patología maligna tras el tratamiento con  $I^{131}$  en la edad pediátrica<sup>15</sup>. Sólo se han referido en la literatura 4 casos de cáncer tiroideo en niños previamente tratados con  $I^{131}$ , tres tratados con dosis bajas y uno con dosis moderadas. Estos hallazgos justifican que se utilicen dosis altas de  $I^{131}$  para el tratamiento de la enfermedad de Graves infantil.

El objetivo del tratamiento con  $I^{131}$  debe ser desde el principio la ablación de la glándula tiroidea y conseguir el hipotiroidismo. Si no queda tiroides remanente el riesgo de cáncer es muy bajo o nulo. Rivkees recomienda una dosis de 250 a 300  $\mu\text{Ci}/\text{gr}$  de tejido tiroideo<sup>32</sup>.

En la literatura hay datos de más de 500 descendientes nacidos de sujetos tratados con  $I^{131}$  por hipertiroidismo durante la infancia o adolescencia, y en ellos<sup>32</sup> no se observó un incremento de malformaciones congénitas ni de abortos espontáneos.

Está discutido que el radioiodo afecte al desarrollo o progresión de la oftalmopatía de la EG. Los primeros estudios mostraron inicio o progresión de la oftalmopatía

durante o después del tratamiento de la EG pero no encontraron un incremento del riesgo con radioyodo<sup>33</sup>, sin embargo, dos estudios randomizados posteriores sugieren relación entre la terapia con radioyodo y desarrollo o empeoramiento de la misma<sup>34</sup>. El empeoramiento que ha sido observado en adultos no se ha evidenciado en la edad pediátrica<sup>35</sup>. En 87 niños<sup>33</sup> tratados con I<sup>131</sup> por enfermedad de Graves los signos oculares mejoraron en el 90% de los niños, no cambiaron en el 7,5% y empeoraron en el 3% después del tratamiento.

El tratamiento con I<sup>131</sup> se asocia a un alto índice de curaciones, en general superior al 90%. Este tipo de tratamiento debe ser evitado por debajo de los 5 años ya que en ellos es mayor el riesgo de cáncer tiroideo; este riesgo declina con la edad. Los resultados del tratamiento son peores en los pacientes con bocio grande que en los que tienen bocio pequeño.

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía es una alternativa de segunda línea aunque algunos autores la han propuesto como la primera elección<sup>2,36,37</sup>. La tiroidectomía casi total es un procedimiento quirúrgico complicado, la frecuencia de complicaciones y la recurrencia del hipertiroidismo depende de la experiencia del cirujano<sup>1,8</sup>. Se propugna dejar menos de 3 g de tiroides para prevenir la recurrencia del hipertiroidismo<sup>38</sup>. Los efectos secundarios son el hipotiroidismo entre el 6 y el 80%<sup>39</sup>, el hipoparatiroidismo y la lesión del nervio recurrente.

Con la tiroidectomía total sólo el 3% de los pacientes pediátricos con hipertiroidismo muestran recurrencia<sup>40</sup>.

Los datos a favor del tratamiento quirúrgico son la existencia de un bocio grande, no poder alcanzar la remisión con drogas AT y estar presente una oftalmopatía grave. Rivkees, en 1998<sup>15</sup>, en un metaanálisis analiza las complicaciones quirúrgicas de 2.000 niños y encuentra hipocalcemia transitoria en el 10% de los pacientes e hipoparatiroidismo en el 2% de los niños. La parálisis del nervio recurrente se evidenció en el 2% y muerte en < 0,1%.

En conclusión, con nuestra experiencia propugnamos el tratamiento de la EG inicialmente con AT durante un periodo prolongado, con la que se obtiene remisión en alrededor del 40% de los pacientes. En caso de no remisión indicamos cirugía si el bocio es grande o hay oftalmopatía severa, y en los demás casos, al llegar la pubertad, proponemos tratamiento definitivo con I<sup>131</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *J Ped Endocrinol Metab.* 2001;14:229-43.
- LaFranchi S, Mandel S. Graves' disease and other forms of hyperthyroidism in infants and children. *Curr Opin Endocrinol Diab.* 1996;3:101-9.
- Dotsch J, Rascher W, Dorr HG. Graves disease in childhood: a review of the options for diagnosis and treatment. *Pediatr Drugs.* 2003;5:95-102.
- Raza J, Hindmarsh PC, Brook CGD. Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience. *Acta Paediatr.* 1999;88:937-41.
- Rivkees SA. The treatment of Graves' disease in children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:1095-111.
- Barrio R, López-Capapé M, Martínez-Badás I, Carrillo A, Moreno JC, Alonso M. Graves's disease in children and adolescents: response to long-term treatment. *Acta Paediatr.* 2005;94:1-7.
- Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.* 2005;352:905-17.
- Bergman P, Auldlist AW, Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2001;37:176-82.
- Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ.* 2003;168:575-85.
- Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Soeheim JI, Skeie S, Eide GE, et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:583-9.
- Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol.* 2006;155:783-6.
- Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid.* 1997;7:755-60.
- Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzlan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3678-82.
- Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1719-26.
- Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: the management of Grave's disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3767-76.
- Read Ch, Tansey M, Menda Y. A 36 year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive Iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4229-33.
- Krassas GE. Treatment of juvenile Graves' disease and its complication: The European way. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:407-14.
- Williams D Editorial: Thyroid cancer and the Chernobyl accident. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:6-8.
- Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics.* 2003;111:745-9.
- Alexander EK, Larsen PR. High dose of 131I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1073-7.
- Levy WJ, Schumacher OP, Gupta M. Treatment of childhood Graves's disease. A review with emphasis on radioiodine treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 1988;55:373-82.
- Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, et al. Outcome of thyroid function in Graves' patients with radioiodine: Role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:40-6.
- Hancock LD, Tuttle RM, LeMar H, Bauman J, Patience T. The effect of propylthiouracil on subsequent radioactive iodine therapy in Grave's disease. *Clinical Endocrinology.* 1997;47:425-30.

24. Imseis RE, Vanmiddlesworth I, Massie JD, Bush AJ, Vanmiddlesworth NR. Pretreatment with propylthiouracil but not methimazole reduces the therapeutic efficacy of iodine-131 in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:685-7.
25. Braga M, Walpert N, Burch HB, Solomon BL, Cooper DS. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid.* 2002;12:135-9.
26. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Gram J, Veje A, Marving J, Hegedus L. Resumption of methimazole after I131 therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluated by a randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:485-92.
27. Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N, et al. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. *Clin Endocrinol.* 1997;46:1-5.
28. Fjalling M, Dackenberg A, Hedman I, Tisell LE. An evaluation of the risk of developing hyperparathyroidism after 131 I treatment for thyrotoxicosis. *Acta Chir Scand.* 1983;149:681-6.
29. Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, et al. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;38:976.
30. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Potteen LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation Research.* 1995, 141:259-77.
31. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors after external irradiation to the neck. In *Thyroid tumors*. Pp243-255. Eds Schlumberger M, Pacini F. Paris: Nucleon, 2003.
32. Safa AM, Schumacher OP, Rodríguez-Antúnez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975;292:167-71.
33. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmaz EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. The chronology of Graves' ophthalmopathy in an incident cohort. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:426-34.
34. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Walling G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1992;326:1733-8.
35. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, DellUnto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998;338:73-8.
36. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res* 2000;90:161-5.
37. Sherman J, Thompson GB, Lteif A, Schwenk WF, Heerden J, Farley DR, et al. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescent: an institutional experience. *Surgery.* 2006;140:1056-62.
38. Sugino K, Ito K, Mimura T, Fukunari N, Nagahama M, Ito K. *Thyroid.* 2004;14:447-52.
39. Grüters A. Treatment of Graves' disease in children and adolescents. *Horm Res.* 1998;49:255-7.
40. Rudberg C, Johansson H, Åkerström G, Tuvemo T, Karlsson. Graves' disease in children and adolescents. Late results of surgical treatment. *Eur J Endocrinol.* 1996;134:710-5.

## Talla alta: un enfoque práctico

A. Oliver Iguácel y J. Guerrero Fernández

Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

### INTRODUCCIÓN

El crecimiento pre y postnatal presenta una variabilidad importante, existiendo un amplio rango de valores dentro de la normalidad. La talla alta representa un grupo heterogéneo con etiología diversa, genética, endocrinológica, metabólica y cromosómica. Esta talla alta puede deberse a un incremento en el número de células (*hiperplasia*), su tamaño (*hipertrofia*) a un incremento en el intersticio, o a una combinación de los tres factores.

Las manifestaciones del hipercrecimiento pueden afectar al cuerpo en su totalidad, influyendo sobre el crecimiento lineal, dando lugar a una talla adulta elevada, o puede afectar a una parte, región o sistema del organismo, como una *hemihipertrofia*, *macrocefalia*, *obesidad*, etc. En otras ocasiones, esta talla alta puede ser transitoria durante el periodo de crecimiento y representar, incluso, una talla adulta baja, como ocurre en la pubertad precoz<sup>1</sup>.

### DEFINICIÓN

Se entiende por talla alta la expresada a una determinada edad cronológica que supera en más de 2 DS la media de la población, o bien cuando la velocidad de crecimiento para la edad es superior al percentil 75. Aunque una situación de este tipo puede representar a un individuo normal, debemos descartar la posibilidad de un proceso patológico, sobre todo si no existe una causa que lo justifique, si no se corresponde con la media familiar o cuando el crecimiento es desproporcionado o dismórfico.

### CLASIFICACIÓN Y ETIOPATOGENIA DE LA TALLA ALTA

Podemos realizar una clasificación según la talla alta se manifieste en el periodo prenatal y postnatal.

#### Talla alta prenatal:

1. Hijo de madre diabética.
2. Lipodistrofia.
3. Síndromes de Perlman, Nevo, Elejalde y Marshall-Smith).
4. Algunos síndromes como Sotos, Weaver, Simpson Golabi, Beckwith, dan manifestación prenatal<sup>2</sup>.

#### Talla alta postnatal:

1. Variantes normales (talla alta familiar).
2. Nutricional (obesidad).
3. Exceso de hormona de crecimiento.
4. Exceso de factores de crecimiento (hipertiroidismo, hiperinsulinismo, exceso de hormonas sexuales).
5. Deficiencia o insensibilidad de las hormonas sexuales (hipogonadismos, resistencia a estrógenos y andrógenos).
6. Deficiencia glucocorticoidea familiar.
7. Genética por alteración cromosómica (exceso gen SHOX).
8. Genético sindrómico (Marfan, Beals, Homocistinuria, Sotos, Weaver, Simpson Golabi, Beckwith, etc.).
9. Alteración de genes supresores (neurofibromatosis tipo I, síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba, etc.).

### SISTEMÁTICA DE ESTUDIO ANTE LA TALLA ALTA

Los parámetros de estudio comprenderán: *a*) anamnesis, *b*) exploración física y *c*) exploraciones complementarias (analíticas, estudio de genética molecular, hormonal, técnicas de imagen, etc.).

#### Anamnesis

Al interrogar sobre los *antecedentes familiares*, debemos constatar la talla de ambos progenitores, lo cual

**Correspondencia:** Correspondencia: Dr. A. Oliver Iguácel.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil La Paz.  
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.

permite determinar si el paciente se ajusta al contexto familiar o excede a las expectativas familiares. Igualmente, hacer hincapié en la existencia de consanguinidad o la existencia en ellos, o en sus antecesores, de rasgos fenotípicos asociados a los síndromes o patologías que cursan con talla alta, ya que algunos de ellos se transmiten de modo autónomo dominante (Marfan, Bannayan-Riley-Ruvalcaba), o ligados al cromosoma X (Simpson-Golabi).

Se recogerá una descripción detallada de la progresión somática del paciente desde el periodo intrauterino, peso y talla al nacimiento y velocidad de crecimiento en los años previos a la consulta; de esta manera, se podrá intuir si la talla alta es de inicio prenatal o postnatal.

### Exploración física

Se determinará la talla en bipedestación y sedestación, segmentos corporales y la envergadura, y así poder establecer si el crecimiento es proporcionado o desproporcionado. Debe detectarse la existencia de rasgos dismórficos propios de los síndromes malformativos, así como los signos clínicos de las patologías endocrinas y metabólicas, y el estadio puberal que presenta.

### Exploraciones complementarias

Estas pruebas complementarias estarán en relación a la sospecha diagnóstica por la anamnesis y exploración física, junto con el fenotipo característico armónico y disarmónico. En cualquier caso, un estudio de edad ósea y un pronóstico de talla serán imprescindibles, y una valoración posible de IGF-1, IGFBP3, GH tras estímulo, técnicas de imagen como RM, cariotipo, gonadotropinas hipofisarias y de los esteroides gonadales<sup>3</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ENFOQUE ANTE LA TALLA ALTA

Separaremos en este enfoque si la talla elevada se manifestó en el momento del nacimiento o posteriormente.

### Valoración ante RN con talla alta

Además de los signos clínicos característicos de cada cuadro sindrómico, la presencia de hipoglucemia, edad ósea y perímetro cefálico normal o aumentado, asociado a una relación peso/talla, nos ayudan a hacer un enfoque de la talla alta neonatal.

Ante una hipoglucemia, debemos descartar la presencia de una diabetes gestacional o un hijo de madre diabética. Una sintomatología de macroglosia, visceromegalia y onfalocelo, asociada o no a hipoglucemia, debe hacernos descartar un síndrome de Wiedemann-Beckwith.

El *perímetro cefálico* es un signo que puede ayudarnos a orientarnos en un diagnóstico determinado. Si el

perímetro cefálico está normal y tiene un peso bajo, podemos pensar en un S. de Marshall, y si el perímetro cefálico está normal y tiene un peso apropiado a su talla, nos orienta hacia un S. de Simpson-Golabi o un S. de Novo.

Otro signo que nos ayuda en el diagnóstico es la *edad ósea*. La edad ósea se encuentra adelantada, con un perímetro cefálico aumentado en el S. de Weaver y en el de Sotos; además, en este último otros signos como *facies* tosca y dolicocefalia. Si el perímetro cefálico está aumentado y la edad ósea es normal, pensar en S. de MOMO o en S. de Bannayan; en éste ver si se asocia con hemangiomas y máculas.

Si se presenta talla alta, pero no existen dismorfias ni alteraciones funcionales, es posible que el diagnóstico sea de talla alta familiar, aunque la mayoría de ellos expresan la talla en el periodo postnatal.

### Valoración de la talla alta en el periodo postnatal

En primer lugar es preciso descartar las variantes normales del crecimiento, con la curva de crecimiento y los antecedentes familiares.

En segundo lugar realizamos el estudio de las proporciones corporales, armónicas o disarmónicas, hábito marfanoides y eunucoide, y todo ello relacionarlo con la edad ósea (EO), retraso mental, aracnodactilia, para poder realizar un nuevo enfoque de los posibles diagnósticos.

#### **Proporciones corporales armónicas y EO normal**

Si la talla se sitúa dentro de la talla diana, con velocidad de crecimiento (VC) normal, pensar en talla alta familiar. Si la talla es superior a la diana familiar y la VC está acelerada, realizaremos estudios analíticos de IGF-1, IGFBP3, GH tras estímulo, para descartar hipersecreción de GH. La presencia de la misma nos orienta a posible adenoma hipofisario, neurofibromatosis tipo I y S. de McCune-Albright. La RM cerebral se realizará para descartar adenomas hipofisarios. Si no existe hipersecreción de GH, es conveniente realizar un cariotipo para descartar polisomías del X o Y (varón XYY, mujer XXX).

#### **Proporciones corporales normales con EO adelantada**

Se determinará una valoración analítica de gonadotropinas y esteroides gonadales. Si la FSH y LH están elevadas, así como los esteroides gonadales, corresponde probablemente a una pubertad precoz verdadera y debe buscarse su etiología; aunque deben descartarse endocrinopatías paraneoplásicas productoras de HCG. Si los esteroides gonadales y las gonadotropinas se encuentran en valores normales, puede corresponder a una aceleración constitucional del crecimiento, a una obesidad o un posible Berardinelli. Para ello veremos si se asocia ausencia de tejido subcutáneo e hipertrofia muscular. Si la FSH y LH son prepuberales, y los este-

roides sexuales elevados, parece corresponder a una pubertad precoz periférica (tumores gonadales y suprarrenales, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de McCune Albright)<sup>1,4</sup>.

**Aspecto disarmónico con hábito marfanoide, sin retraso mental**

El hábito marfanoide está determinado cuando la envergadura de los brazos supera en 8 cm a la altura, con un índice metacarpiano superior a 8,5. Dentro de este grupo podemos encontrar el síndrome de Marfan, el NEM-2B, el síndrome de Beal y la homocistinuria, que a veces asocia retraso mental. Ante el síntoma de luxación del cristalino y homocistinuria elevada, pensamos en homocistinuria; para el síndrome de Marfan, determinar la presencia de defectos cardiacos y la existencia de antecedentes familiares, asociada a la luxación del cristalino. Para la neoplasia endocrina múltiple 2B la asociación de neuromas mucosos en lengua y párpados, con antecedentes de tumores endocrinos, y para ello realizar determinación de calcitonina y gammagrafía tiroidea y, por último, para el síndrome de Beal la asociación de contracturas articulares, pabellones auriculares grandes y cifoescoliosis.

**Aspecto disarmónico con hábito marfanoide y retraso mental**

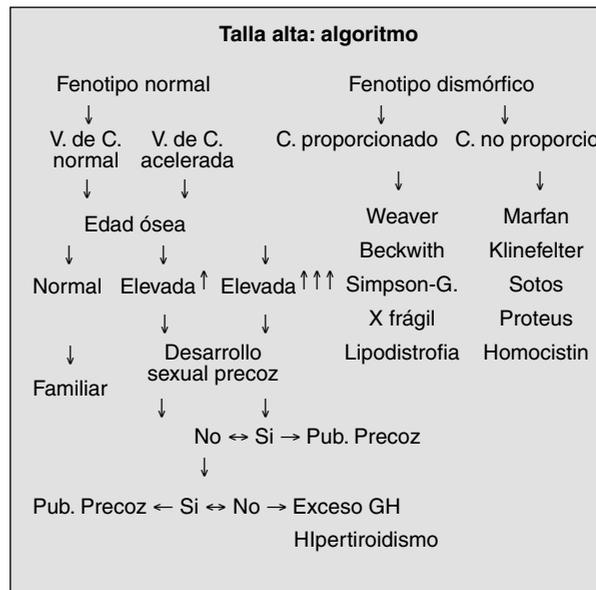
En estas situaciones hay que buscar siempre un síntoma guía que nos ayude al diagnóstico. Las anomalías craneales las presenta el síndrome de Archard, Lupian y Houlston, las alteraciones oculares el síndrome de Mirhosseini y el de Saul, y contracturas musculares en el síndrome de Tamminga con una *facies* especial en el síndrome de Fragoso<sup>4</sup>.

**Aspecto eunucoide**

Una envergadura de los brazos aumentada para la talla, y extremidades inferiores largas con tronco normal es el aspecto eunucoide. A veces es difícil separarlo del hábito marfanoide, pero generalmente en el aspecto eunucoide no existe aracnodactilia. Normalmente el aspecto eunucoide se manifiesta a partir de la edad en la que debe iniciarse la pubertad. Si la maduración sexual está retrasada, debe descartarse un síndrome de Klinefelter, que asocia hipogonadismo hipergonadotropo, ginecomastia y atrofia testicular; y si la maduración sexual es normal, el diagnóstico posible es la resistencia a estrógenos o alteraciones del gen de la aromatasa.

**Gigantismo regional**

Pensar en un síndrome de Proteus ante un hipercrecimiento regional, sobre todo si se asocia con macrodactilia y engrosamiento verrucoso de las plantas de los pies<sup>2-4</sup>.



**VARIANTES NORMALES DEL CRECIMIENTO: TALLA ALTA FAMILIAR Y ACELERACIÓN CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO**

**Talla alta familiar**

Las variantes normales del crecimiento representan un 95% aproximadamente dentro de la talla alta. Es muy característico que la edad ósea sea similar a la edad cronológica, y en general siguen el patrón de crecimiento de uno o ambos padres, sus proporciones corporales son armónicas, e inician su pubertad a la edad normal. Al nacimiento, en general, presentan una talla superior al percentil 75, y su talla se coloca por encima del percentil 90 en los 4 primeros años de vida; mantienen a partir de entonces una velocidad de crecimiento normal en su percentil, y vuelven a manifestar una nueva aceleración del crecimiento en la pubertad. El diagnóstico se establece por exclusión, con todos los cuadros de talla alta y valorando principalmente los antecedentes familiares. Los estudios realizados en relación a la secreción de hormona de crecimiento, y a los factores de crecimiento similares a la insulina tipo I (IGF-1), no han permitido llegar a ninguna conclusión. El pronóstico de talla final nos determinará si tenemos que realizar un tratamiento en su momento oportuno<sup>3</sup>.

**Aceleración constitucional del crecimiento**

Se trata de niños normales que pueden ser altos durante la niñez. La edad ósea está adelantada y se corresponde con la estatura que presentan; de esta manera, la talla adulta se sitúa dentro de los valores normales ya que termina su crecimiento unos años antes que el resto de la misma población y, generalmente, existen antecedentes familiares del mismo proceso clínico. El

diagnóstico se establece por exclusión, habiendo descartado pubertad precoz verdadera, hiperproducción de andrógenos suprarrenales o gonadales, causantes de pseudopubertad precoz, aunque en estos casos la edad ósea muy acelerada da un pronóstico de talla final baja<sup>3</sup>.

### **ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS CON TALLA ALTA: TRISOMÍA X, KLINEFELTER, VARONES XYY Y SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL**

#### **Síndrome XXX**

El fenotipo es femenino, sus proporciones corporales no son eunucoideas y su desarrollo puberal es normal. La etiología es debida a fenómenos de no disyunción meiótica materna, y la razón de presentar una talla alta se encuentra asociada a la existencia de un cromosoma X adicional.

#### **Síndrome de klinefelter (XXY)**

Su causa es debida a falta de no disyunción de los cromosomas sexuales durante la primera o segunda división meiótica en cualquiera de los padres, y un factor importante es la edad materna avanzada. Clínicamente presentan proporciones eunucoideas, y se hace evidente generalmente en la adolescencia con alteraciones esqueléticas tipo sinóstitosis radiocubital y ginecomastia. Se asocian, en ocasiones, retraso psicomotor y conducta agresiva y antisocial. Su virilización es imperfecta con testículos pequeños de consistencia firme con hialinización de los túmulos seminíferos y agregación o fusión de las células de Leydig e incremento en la excreción urinaria de gonadotropinas. El tratamiento, se aconseja iniciarlo a la edad de 11 a 12 años con testosterona depot, para poder iniciar la pubertad y prevenir las complicaciones del hipogonadismo. La dosis es progresiva, iniciando con 50 mg al mes de un preparado depot de testosterona, y cuando la edad ósea llegue a los 14 años incrementar a 200 mg mensuales. El diagnóstico se establece mediante el cariotipo<sup>5</sup>.

#### **Síndrome del cromosoma X frágil**

El síndrome del X frágil corresponde a la forma más frecuente de retraso mental. Clínicamente se caracterizan por su aspecto craneofacial, con orejas grandes, frente y mandíbula prominente y perímetro craneal aumentado. Su conducta es hiperactiva, con rabieta, y en ocasiones con alteraciones psiquiátricas. Los varones presentan macroorquidismo. Su etiología se relaciona con el gen Xq27.3, denominado FMR-1 (*fragile mental retardation*), localizado en el cromosoma X. Los segmentos de ADN del gen muestran repetición de trinucleótidos. En los sujetos normales el rango de copias oscila entre 4 y 45, y en el síndrome varían entre 50 y 230<sup>6</sup>.

### **SÍNDROMES GENÉTICOS CON TALLA ALTA: MARFAN, HOMOCISTINURIA, BEALS, WIEDEMANN-BECKWITH, SIMPSON-GOLABI, WEAVER**

#### **Síndrome de Marfan**

Enfermedad autonómica dominante con variabilidad de expresión, y en un 20% con presentación esporádica. Enfermedad del tejido conjuntivo que afecta al sistema esquelético, al sistema cardiovascular y al sistema ocular. Las manifestaciones del sistema esquelético incluyen talla alta, brazos y piernas delgadas y largas (dolicoestenomelia), aracnodactilia (dedos de araña), aumento de la braza, escoliosis y cifosis en un 70%. Las anomalías del tejido conectivo incluyen laxitud articular y hernias, y las manifestaciones oculares son: subluxación del cristalino, por defecto del ligamento suspensorio, y desprendimiento de retina. Muchos pacientes presentan defectos cardiovasculares congénitos y progresivos (prolapso mitral y dilatación de la aorta ascendente).

La anomalía del síndrome ha sido localizada en un defecto del gen de fibrilina (FBN1) en el cromosoma 15 (15q21.1). Esta fibrilina, elemento del tejido elástico, contribuye junto a otras proteínas, a la estabilización de las microfibrillas de la matriz extracelular. La fibrilina forma parte de una familia de proteínas, distintas genéticamente y localizadas en lugares distintos; así, mutaciones distintas a las del gen FBN1 pueden dar lugar a manifestaciones similares al S. de Marfan, como la contractura congénita aracnodactilica (CCA) o síndrome de Beals<sup>7</sup>.

#### **Síndrome de Beals**

Trastorno autonómico dominante, con un fenotipo parecido al S. de Marfan, y debido a alteraciones de la fibrilina 2, codificada por la región autonómica 5q23-31. La diferencia con el S. de Marfan es que existen contracturas articulares, en lugar de laxitud, y que el ojo y la aorta no se encuentran afectados.

#### **Homocistinuria**

Trastorno autosómico recesivo debido a la deficiencia de la enzima cistationina  $\beta$  sintetasa (CBS), que da lugar a elevación de los niveles séricos de homocisteína con excreción urinaria elevada. Las manifestaciones clínicas son similares al S. de Marfan, con las diferencias de mayor afectación de los sistemas ocular, esquelético, vascular y nervioso central. La subluxación del cristalino es hacia abajo y, por tanto, diferente al Marfan, las alteraciones vasculares son episodios tromboembólicos, en pequeños y grandes vasos por el efecto tóxico de la homocisteína en el endotelio vascular y suponen la complicación de mayor riesgo y es el causante de las alteraciones en el sistema nervioso central. El tratamiento dietético previene el retraso mental, y la administración de piridoxina produce mejoría en un 50%<sup>8</sup>.

### **Síndrome de Wiedemann-Beckwith**

La mayoría de los casos son de presentación esporádica, aunque un porcentaje significativo presentan una duplicación de la región cromosómica 11p15, donde está situado el gen IGF-II. Aparecen copias supernumerarias transmitidas por el padre (uniparental o disomía uniparental), o mutaciones en el gen materno. De esta manera, parece que el fenotipo del cuadro se manifiesta ante la expresión aumentada de los genes promotores del crecimiento expresados paternalmente y la pérdida de genes inhibitorios del crecimiento expresados maternalmente.

Estos pacientes son grandes para su edad gestacional, presentan un desarrollo de la masa muscular y del tejido graso subcutáneo, con edad ósea acelerada. En el 40% de los casos presentan hiperinsulinismo e hipoglucemia neonatal grave, que se manifiesta en las primeras semanas de la vida, debido a un páncreas hipertrófico con exceso de islotes. Además, asocian macroglosia, onfalocoele, visceromegalia, fisuras características en la superficie anterior del pabellón auricular y hemihipertrofia corporal. Existe un riesgo importante de desarrollar tumores (carcinoma suprarrenal, hepatoblastoma, Wilms, gonadoblastoma, pancreoblastoma, etc.) y este riesgo aumenta si existe hemihipertrofia<sup>9</sup>.

### **Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel**

El hipercrecimiento de este síndrome es de manifestación prenatal y postnatal, con unos signos clínicos faciales característicos, descritos en el pasado como "síndrome de bulldog". El peso al nacer es elevado, entre 4.000 a 5.000 g, con macroglosia, visceromegalia, pliegues en el lóbulo de la oreja, hipoglucemia neonatal debida a hiperplasia de las células de los islotes, asociando un mayor riesgo de tumores embrionarios. Todos estos elementos son muy similares al S. de Wiedemann. Como característica primordial, el aspecto facial con macrocefalia, nariz ancha, boca amplia, labios gruesos, anomalías del paladar, etc.

Es un trastorno de herencia recesiva ligado al cromosoma X, y es debido a microdeleciones del gen gilipicano-3 (GPC-3), localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xq26)<sup>10</sup>.

### **Síndrome de Sotos**

También denominado gigantismo cerebral. Es de presentación esporádica, aunque existen casos familiares con un patrón autonómico dominante. Al nacer presentan una talla elevada, perímetro craneal aumentado, prominencia frontal, *facies* tosca, hendiduras palpebrales antimongoloides, macrognatia y prognatismo. Desde el punto de vista neurológico, asocian retraso psicomotor, retraso en el desarrollo del lenguaje, mala coordinación muscular e hipotonía<sup>5,11</sup>.

Con técnicas de imagen, se observa con frecuencia aumento de tamaño de los ventrículos cerebrales. Su presentación es esporádica, y en otras ocasiones existen alteraciones cromosómicas de herencia AD.

### **Síndrome de Weaver-Smith**

Cuadro de etiología desconocida, esporádico, y en algunos casos con patrón de herencia autonómico recesivo. Su clínica hace recordar al S. de Sotos, con algunos aspectos diferentes; presentan macrocefalia, hipertelorismo, micrognatia con mentón prominente, orejas grandes y occipucio plano, uñas pequeñas, metáfisis distales de cúbito y fémur anchas. El coeficiente intelectual oscila entre 45 y 75.

### **Síndrome de Nevo**

Gigantismo cerebral con patrón de herencia autonómica recesiva. Presentan talla alta al nacer, con hipotonía, edad ósea adelantada, cifoescoliosis grave y edema de manos pero, a diferencia del S. de Sotos, sin macrocefalia.

### **Síndrome de Perlman**

Herencia autosómica recesiva, caracterizada por gigantismo prenatal, nefroblastoma bilateral y *facies* inusual. Su clínica es muy semejante al Wiedemann, pero no presenta macroglosia ni onfalocoele.

### **ALTERACIÓN DE GENES SUPRESORES: S. DE BANNAYAN-RUVALCABA**

#### **Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba**

Consiste en una anomalía autonómica dominante, con clínica de macrocefalia, hamartomas múltiples u otros tumores, macrosomía al nacimiento, perímetro cefálico aumentado, maculas pigmentadas en el cuerpo y en el glande del pene. La velocidad de crecimiento está aumentada en los primeros años, pero la talla final, en general, suele ser normal.

El gen responsable del síndrome se localiza en el cromosoma 10q23, por mutación del gen supresor PTEN. Éste desempeña una función muy relevante en los procesos malignos del ser humano. Se han observado deleciones y mutaciones del mismo en líneas celulares del cáncer de mama, cerebro, próstata y riñón. Estos pacientes presentan, además, una marcada predisposición para desarrollar la enfermedad tiroidea autoinmune<sup>12</sup>.

#### **Hemihipertrofia aislada**

La hemihipertrofia aislada, idiopática o congénita, es una patología definida por crecimiento unilateral del cuerpo incluyendo estructuras del tronco, los miembros o la cabeza de causa desconocida. El riesgo de tumoración es de un 6%.

## Síndrome de Proteus

Es un sobrecrecimiento hamartomatoso caracterizado por gigantismo parcial de manos y pies, asimetría de los miembros, sobrecrecimiento óseo, nevus, hemangiomas, linfangioma, macrocefalia e hiperostosis craneal. Aun cuando puede confundirse con un S. de Klippel-Trenaunay, signos como los engrosamientos verrucosos de las plantas de los pies son patognómicos de la entidad.

## TRATAMIENTO

La terapéutica se debe dirigir a la causa cuando es conocida, como los adenomas hipofisarios, los tumores productores de HCG, HSC, pubertad precoz, hipertiroidismo. Igualmente tratar los trastornos secundarios a la talla alta, tanto físicos, como trastornos posturales o de columna, como psíquicos, por inadaptación social o fracaso escolar.

La talla alta familiar en las mujeres se trata con estrógenos a dosis de 0,3 a 0,5 mg/día de etinil-estradiol, durante 2 años aproximadamente, aunque autores consiguen resultados aceptables con dosis menores 0,1 a 0,2 mg al día. En los varones dosis media de 500 mg de testosterona depot cada 3 semanas, con una duración de 1 a 1,5 años. Este tratamiento aplicado a la talla alta familiar puede ser aplicado en el síndrome de Marfan, gigantismo cerebral, insensibilidad androgénica, neurofibromatosis, disgenia gonadal XY y otros trastornos<sup>4</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Allen DB, Rose SR, Reiter EO. Normal growth and growth disorders. In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, eds. Principles and practice of Pediatric Endocrinology. Springfield: Charles C. Thomas, 2005. p. 77-216.
- Sotos JF, Argente J. Hipercrecimientos (I y II)- En: Argente , Carrascosa A, Gracia R y Rodríguez F. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia (2ª ed). Barcelona: DOYMA SL; 2000. p. 479-541 .
- Calzada R, Ruiz ML, Altamirano N. Hipercrecimiento- En: Pombo. Tratado de Endocrinología pediátrica (3ª ed.) Mc Graw-Hill, 2002. p. 377-99.
- Allen W. Root, Frank B. Diamond, Jr. Overgrowth syndromes: Evaluation and management of the child with excessive linear growth. In: Pediatric Endocrinology (5ª ed.), (vol 2). Ed. Fima Lifshitz, 2007. p. 163-94.
- Sotos JF, Argente J. Postnatal non-endocrine overgrowth. En: Martini L. Encyclopedia of Endocr. Dis.- San Diego, CA Ac. Press, 2004;4:7-23.
- Willemsen R, Oostra BA, Bassell GJ, Dichtenberg J. The fragile X syndrome: from molecular genetics to neurobiology. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2004;13:60-7.
- Handford PA, Downing AK, Reinhardt DP, et al. Fibrillin: from domain structure to supramolecular assembly. Matrix Biol. 2000;19:457-70.
- Topaloglu AK, Sansaricq C, Snyderman SE. Influence of metabolic control on growth in homocystinuria or proliferation due to cystathionine b-synthase deficiency. Pediatr Res. 2001;49:796-8.
- Cytrynbaum CS, Smith AC ,Rubin T ,Weksberg R. Advances in overgrowth syndromes: clinical classification to molecular delineation in Sotos syndrome and Beckwith-Wiedemann syndromes. Curr Opin Pediatr. 2005;17:740-6.
- Song HH, Shi W, Xiang YY, Filmus J. The loss of glypican-3 induces alterations in Wnt signalling. J Biol Chem. 2005;280:2116-25.
- Faravelli F, NSD1 mutations in Sotos syndrome. Am J Med Genet Part C. 2005;137C:24-31.
- Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function Am J Med Genet. 2002;70:829-44.