

desarrollo gonadal (anorquia bilateral frente a disgenesia gonadal), cuyo diagnóstico definitivo es la biopsia gonadal<sup>9</sup>.

El tratamiento depende de la clínica acompañante. En el caso de la presencia de micropene, se recomienda la administración de 3 inyecciones intramusculares de testosterona, a la dosis de 50 a 100 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas<sup>1,8</sup>. Por otro lado, hay controversia en cuanto a la implantación precoz o tardía de prótesis testiculares. La actitud más extendida es la colocación de éstas entre los 4 y los 6 años, con el objeto de favorecer el desarrollo escrotal y evitar repercusiones psicológicas. Posteriormente, se implantarán las prótesis definitivas en la época puberal junto con una terapia hormonal sustitutiva<sup>10</sup>.

## Bibliografía

- Zenaty D, Dijoud F, Morel Y, Cabrol S, Mouriquand P, Nicolino M, et al. Bilateral anorchia in infancy: occurrence of micropenis and the effect of testosterone treatment. *J Pediatr*. 2006;149:687–91.
- Rouso I, Iliopoulos D, Athanasiadou F, Zavapoulou L, Vassiliou G, Voyiatzis N. Congenital bilateral anorchia: hormonal, molecular and imaging study of a case. *Genet Mol Res*. 2006;5:638–42.
- Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child*. 2004;89:401–7.
- MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med*. 2004;350:367–78.
- Virtanen HE, Cortes D, Rajpert-De Meyts E, Ritzén EM, Nordenskjöld A, Skakkebaek NE, et al. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Acta Paediatr*. 2007;96:622–7.
- Vinci G, Anjot MN, Trivin C, Lottmann H, Brauner R, McElreavey K. An analysis of the genetic factors involved in testicular descent in a cohort of 14 male patients with anorchia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6282–5.
- Philibert P, Zenaty D, Lin L, Soskin S, Audran F, Léger J, et al. Mutational analysis of steroidogenic factor 1 (NR5a1) in 24 boys with bilateral anorchia: a French collaborative study. *Hum Reprod*. 2007;22:3255–61.
- Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21:351–65.
- Misra M, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Lee MM. Measurement of Mullerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3598–602.
- Bodiwala D, Summerton DJ, Terry TR. Testicular prostheses: development and modern usage. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89:349–53.

M. Velázquez de Cuéllar Paracchi<sup>a</sup>, A. Leal Orozco<sup>b</sup>, C. Ruiz Serrano<sup>b</sup>, P. Aguado Roncero<sup>c</sup>, G. Pérez Tejerizo<sup>c</sup> y L. Soriano Guillén<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>b</sup>Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>d</sup>Unidad de Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lsoriano@fjd.es, leansor@hotmail.com (L. Soriano Guillén)

doi:10.1016/j.anpedi.2008.09.004

## Pubertad y menarquia espontáneas en niña con síndrome de Turner y monosomía 45X

### Spontaneous puberty and menarche in a patient with Turner syndrome and 45X monosomy

Sr. Editor

El síndrome de Turner (ST) se caracteriza por la asociación de determinados hallazgos clínicos y la ausencia total o parcial de un cromosoma X<sup>1</sup>. Entre el 50 y el 60% de los casos demuestra una monosomía o ausencia completa de un cromosoma X (45X). Un 20% de los casos presenta alteraciones estructurales de un cromosoma X (monosomía parcial). En el 20% restante se encuentran 2 o más líneas celulares, con alteraciones numéricas o estructurales de un cromosoma X en al menos una de ellas (mosaicismo)<sup>2</sup>. La disgenesia gonadal del ST se relaciona con la haploinsuficiencia de determinados genes en el cromosoma X. La intensidad de la disgenesia ovárica se relaciona con la alteración cromosómica subyacente: puede ser mínima en

sujetos con mosaicismo 46XX/45X o 47XXX/45X, y suele ser máxima en monosomía regular 45X<sup>3</sup>. La insuficiencia ovárica provoca elevación de las gonadotropinas en la primera infancia y, a partir de la edad puberal, produce amenorrea primaria e infertilidad<sup>4</sup>. En la mayoría de los casos, la disgenesia gonadal es prácticamente completa. Sin embargo, en un 20% de los casos, la disgenesia no es completa e inician espontáneamente la pubertad, con una incidencia de menarquia de entre el 16 y el 17%<sup>3,5</sup>. La presencia del segundo cromosoma X tiene una influencia primordial en la aparición de pubertad espontánea, de tal forma que las mujeres con mosaicos que contienen líneas celulares 46XX desarrollan pubertad espontánea en un porcentaje significativamente mayor que aquéllas con monosomía 45X<sup>3,6</sup>. Entre el 2 y el 5% de los sujetos con ST puede presentar fertilidad espontánea, aunque las irregularidades menstruales y la amenorrea precoz secundaria<sup>3</sup> son frecuentes.

A continuación se presenta el caso de una niña de 12 años y 4 meses con hipocrecimiento en el último año (velocidad de crecimiento [VC]: 4,2 cm [menor que percentil 3 {P3}]; desviación estándar {DE} de -2,51). Sus tallas previas

estaban en el P3-10. En cuanto a sus antecedentes personales, el embarazo y el parto fueron normales, con una edad gestacional de 40+5 semanas. Su peso de recién nacido (RN) fue de 3.140 g (P25-50), su longitud de RN fue de 46,5 cm (<P3) y su perímetro craneal de RN fue de 34 cm (P25). No presentó enfermedades de interés. En relación con sus antecedentes familiares, la niña era hija de madre sana (talla de 164 cm y menarquia a los 12 años) y de padre sano (talla de 170 cm y desarrollo puberal normal), con una hermana de 14 años (talla de 170 cm, menarquia a los 11 años) y una talla diana de 160,5 cm  $\pm$  5.

La exploración física reveló que la niña tenía una talla de 135 cm ( $\leq$  P3; DE -1,66), un peso de 36 kg (P10-25; DE de -0,7), antebrazos cortos y nevos cutáneos. No presentaba otros estigmas turnerianos. Genitales: presentaba adipomastia derecha, botón mamario izquierdo, pubarquia P2-3, no presentaba axilarquia. La analítica reveló valores normales en el hemograma, la bioquímica, las hormonas tiroideas y los anticuerpos antitransglutaminasa tisular. El factor de crecimiento similar a la insulina, tipo 1, (IGF-1) fue de 339 ng/ml (>P50), el IGF-BP3 fue de 7,3  $\mu$ g/ml (>P95). La folitropina (FSH) fue de 103,16 mU/ml, la lutropina (LH) fue de 31,62 mU/ml. La proteína de unión tipo 3 al factor de crecimiento similar a la insulina estradiol fue de 37 pg/ml. El cariotipo, realizado en 50 metafases, fue 45X. La edad ósea de la niña era 12,5 años. Las ecografías cardíaca y renal resultaron normales. La ecografía ginecológica mostró un útero con endometrio proliferativo, una cintilla ovárica derecha de 13  $\times$  9,9 mm y un quiste funcional en el ovario izquierdo.

La evolución fue la siguiente: después de un año de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) (1,4 mg/m<sup>2</sup> sc/día por vía subcutánea), la VC era de 5,5 cm (P75) (DE de +0,8). El desarrollo puberal fue completo y espontáneo, presentó menarquia a los 13 años y medio, y normalización de las gonadotropinas: FSH de 3,96 mU/ml y LH de 0,48 mU/ml. La talla actual (14 años) es de 145 cm (P3-10; DE de -2,56). La densitometría mostró una puntuación z en la columna lumbar de -1,78 y una puntuación z en el cuello de fémur de -1,71.

Se presenta el caso de una niña sin rasgos evidentes de ST y con cariotipo 45X, que desarrolló pubertad espontánea completa y menarquia. La ecografía mostró una cintilla ovárica derecha y un ovario izquierdo de apariencia normal. Los hallazgos en la ecografía pélvica orientan sobre la aparición o no de la pubertad espontánea: si el aspecto de los ovarios es normal, la aparición de la pubertad es frecuente; esta frecuencia es menor cuando los ovarios tienen un aspecto intermedio, y es mínima si tienen únicamente cintillas ováricas. Las niñas con mosaicismo tienen un porcentaje mayor de ovarios detectables bilateralmente y entre el 35 y el 40% de los casos desarrolla menarquia espontánea. En las mujeres con monosomía 45X el hallazgo de ovarios es mucho más raro<sup>7</sup>. La evaluación ecográfica del volumen uterino es importante, ya que constituye el marcador más significativo de actividad estrogénica<sup>3</sup>. Esta niña presentaba inicialmente hipergonadotropinemia (FSH de 103,16 mU/ml y LH de 31,62 mU/ml), con posterior normalización de las gonadotropinas coincidiendo con el desarrollo de la pubertad y la menarquia (FSH de 3,96 mU/ml y LH de 0,48 mU/ml). Hay una correlación negativa entre la elevación de las concentraciones plasmáticas de FSH y LH, y el desarrollo de la pubertad espontánea<sup>3</sup>. Las gonadotropinas suelen ser

normales en niñas con ovarios de apariencia ecográfica normal, moderadamente elevadas en aquéllas con ovarios de apariencia intermedia, y muy altas cuando se visualizan gónadas rudimentarias<sup>8</sup>. En esta niña se observó un incremento importante de la VC tras el primer año de tratamiento con rhGH: pasó de una DE de -2,51 a una DE de +0,8. Durante ese año inició el desarrollo puberal, con menarquia a los 13 años y medio. El desarrollo de pubertad espontánea durante los primeros años de tratamiento con rhGH parece tener un efecto aditivo en la VC<sup>9</sup>, pero no tiene una influencia significativa en la talla final<sup>3,10</sup>. Por otra parte, el tratamiento con rhGH no parece ejercer ninguna influencia en la edad de inicio o en la prevalencia de desarrollo puberal espontáneo<sup>3</sup>. Sorprende que esta niña presentara una densidad mineral ósea en rango de osteopenia, ya que las mujeres con ST y pubertad espontánea habitualmente tienen valores de densidad mineral ósea normales, mientras que aquéllas con pubertad inducida presentan osteopenia<sup>11</sup>. La administración de rhGH en la infancia y la adolescencia, así como la terapia hormonal sustitutiva en la edad adulta no aumentan la mineralización ósea<sup>12</sup>. Es necesaria una función gonadal normal desde la infancia hasta la edad adulta para adquirir un adecuado pico de masa ósea. En las niñas con ST es muy importante la detección precoz de osteopenia y la mejora de las medidas dietéticas y farmacológicas junto con la actividad física, para la adquisición de una adecuada mineralización ósea<sup>7</sup>.

## Bibliografía

1. Saenger P, Albertsson Wikland K, Conway GS, Davenport M, Gravholt H, Hintz R, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3061-9.
2. Ferrández A, Labarta JI, Calvo M, Mayayo E, Puga B, Cáncer E, et al. Síndrome de Turner. En: Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3ª edición. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2002. p. 780-803.
3. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1810-3.
4. Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL, Reiter EO. Correlation of luteinizing hormone-releasing factor-induced luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in agonal patients: relation to restraint of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:163-8.
5. Gracia Bouthelie R, Oliver Iguacel A, González Casado I, Alcalde de Alvaré A. Optimization of treatment in Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(Supl 3):427-34.
6. Batch J. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:465-82.
7. Mazzanti L, Cacciari E, Bergamaschi R, Tassinari D, Magnani C, Perri A, et al. Pelvic ultrasonography in patients with Turner syndrome: age-related findings in different karyotypes. *J Pediatr.* 1997;131:135-40.
8. Matarazzo P, Lala R, Artesani L, Franceshini PG, De Sanctis C. Sonographic appearance of ovaries and gonadotropin secretions as prognostic tools of spontaneous puberty in girls with Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1995;8:267-74.
9. Massa G, Maes M, Heinrichs C, Vandewegue M, Craen M, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Influence of spontaneous or induced puberty on the growth promoting effect of treatment with growth hormone in girls with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38:253-60.

10. Page LA. Final heights in 45X Turner's syndrome with spontaneous sexual development. Review of European and American reports. *J Pediatr Endocrinol.* 1993;6:153-8.
11. Carrascosa A, Gussinyé M, Terradas P, Yeste D, Audí L, Vicens-Calvet E. Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2005-10.
12. Suganuma N, Furuhashi M, Hirooka T, Moriwaki T, Hasegawa Y, Mori O, et al. Bone mineral density in adult patients with Turner's syndrome: analyses of the effectiveness of GH and ovarian steroid hormone replacement therapies. *Endocr J.* 2003;50:263-9.

E. Martín Campagne<sup>a,\*</sup> y C. Roa Llamazares<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Pediatría, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real, España*

<sup>b</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Santa Bárbara Puertollano, Ciudad Real, España*

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emcampagne@yahoo.es  
(E. Martín Campagne)

doi:10.1016/j.anpedi.2008.09.008

## Lupus eritematoso sistémico con afectación neurológica fulminante

### Systemic lupus erythematosus with fulminant neurological involvement

*Sr. Editor*

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno autoinmunitario crónico infrecuente en la infancia, con una incidencia estimada de 4 casos por millón y predominio en el sexo femenino (3:1), supervivencia a los 10 años de alrededor del 85%. Es un cuadro inflamatorio multisistémico de etiología desconocida, producido por el depósito tisular de autoanticuerpos e inmunocomplejos. Son característicos los autoanticuerpos sanguíneos de diverso tipo y el hallazgo de ANA (*antinuclear antibodies* 'anticuerpos antinucleares') es casi constante; la diversidad de síntomas clínicos se debe a las diferentes combinaciones de autoanticuerpos posibles. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico (criterios de la Asociación Americana de Reumatología). El pronóstico depende básicamente de la participación del riñón y del sistema nervioso central (SNC), en la que la incidencia de la afectación neuropsiquiátrica es superior al 30%. El tratamiento es similar al de la edad adulta, y los corticoides son el pilar fundamental de éste. La presencia de una afectación grave y con riesgo vital, como lo es la neuropsiquiátrica, justifica el empleo altas dosis de corticoides combinados con inmunosupresores, incluso en casos con escasa respuesta.

A continuación se presenta el caso de un niño de 9 años sin antecedentes clínicos personales ni familiares de interés con diagnóstico de LES, controlado de manera ambulatoria, tratado con corticoides, y con adecuado control clínico y analítico.

El niño acudió al Servicio de Urgencias a los 6 meses del diagnóstico, con sintomatología de astenia y anorexia, así como fiebre alta de 4 días de evolución que no respondía a antitérmicos y con una tumefacción de los dedos de las manos. En la exploración física destacaron una afectación del estado general; fenómeno de Raynaud en las manos; adenopatías laterocervicales de consistencia dura, móviles, de tamaño inferior a 1 cm, y un tenue exantema rosado macular en las mejillas. No presentaba artritis.

En el hemograma que se le realizó al ingreso, presentó 8.900 leucocitos/uL (neutrófilos 66,5%; linfocitos 29,5%); hemoglobina de 12,6 g/dL; hematocrito del 35%, y

271.000 plaquetas/uL. En cuanto a la bioquímica, la GOT (*glutamic oxaloacetic transaminase* 'transaminasa glutámico-oxalacética') fue de 58 U/l y el resto, normal. La proteína C reactiva fue de 0,54 mg/dl y la velocidad de sedimentación globular, de 32 mm. La ecografía cervical evidenció adenopatías laterocervicales con características inflamatorias. El estudio de inmunidad mostró positividad para ANA, moteados al 1/280, antígeno nuclear extraíble y anticuerpos contra la ribonucleoproteína; el resto de los marcadores resultó negativo. La concentración de C3 fue de 197 mg/dl y la de C4, de 23 mg/dl. Se prescribió un tratamiento con metilprednisolona (1,5 mg/kg/día) y ceftriaxona desde el ingreso. Al segundo día de evolución se observó sintomatología neuropsiquiátrica, caracterizada por hiperestesia generalizada y cefalea en el casco intensas, un deterioro progresivo del nivel de consciencia, fases de tendencia al sueño, agitación, lenguaje incoherente y alteración de la conducta.

Simultáneamente, se constató un aumento muy marcado de las adenopatías cervicales, que alcanzaron un tamaño de 3 × 4 cm en el lado derecho. En dos tomografías computarizadas (TC) consecutivas del SNC no se evidenciaron alteraciones. La citoquímica del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró pleocitosis moderada, con 162 leucocitos/uL (90% de polimorfonucleares), proteínas de 140 mg/dl, glucosa de 74 mg/dl y adenosindesaminasa de 7,14 U/l. Se añadió vancomicina al tratamiento mientras se esperaban los resultados de bacteriología. Los cultivos recogidos durante el ingreso, incluido el del LCR, fueron negativos, al igual que el resultado del test de Mantoux.

Al cuarto día del ingreso, se trasladó al sujeto a la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido al deterioro clínico y al bajo nivel de consciencia, (escala de Glasgow: 11 puntos). Al llegar presentó un episodio brusco de desconexión del medio, hipertonía de miembros y postura de descerebración. Se procedió a la intubación y a la ventilación mecánica, y se inició el soporte inotrópico con dopamina y dobutamina. Una tercera TC, realizada en ese momento, fue normal (fig. 1). A las 18 h presentó un episodio brusco de relajación de esfínteres y midriasis arreactiva; horas más tarde, se certificó muerte cerebral. Una cuarta TC, tras el citado episodio, mostró edema y daño anóxico e isquémico graves (fig. 2). La analítica realizada a su ingreso en la UCI dio los siguientes resultados: el hemograma evidenció 10.130 leucocitos/uL (neutrófilos 88%), 115.000 plaquetas y hematocrito del 36%; la bioquímica mostró urea de 43 mg/dl, creatinina de 0,74 mg/dl, GOT de 663 U/l y transaminasa