



CARTAS AL EDITOR

Hipoglucemia por hiperinsulinismo persistente en un paciente con síndrome de Sotos

Hypoglycaemia due to persistent hyperinsulinism in a patient with Sotos syndrome

Sr. Editor:

El hiperinsulinismo congénito rara vez aparece asociado a cuadros sindrómicos, y en estos casos suele presentar buena respuesta al tratamiento con diazóxido¹.

El síndrome de hipercrecimiento más frecuentemente asociado con hipoglucemia por hiperinsulinismo es el síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW), pero solo un 5% presentan hipoglucemias persistentes más allá del periodo neonatal². En el síndrome de Sotos (SSo.) (hipercrecimiento pre y posnatal, macrocefalia, edad ósea acelerada y retraso mental), la hipoglucemia por hiperinsulinismo persistente es mucho menos frecuente. Se ha descrito un solapamiento fenotípico entre ambos síndromes, demostrándose en algún caso dicho solapamiento a nivel molecular³.

Presentamos una paciente hija única de padres no consanguíneos. Fruto de gestación espontánea, antecedentes familiares sin interés, nace con 36 semanas de edad gestacional por desprendimiento de placenta. Al nacimiento presenta Apgar 8/9, peso en -0,89DE, longitud en +1,75DE, sin datos del perímetro cefálico. Con 48 horas de vida ingresada por ictericia en su hospital de referencia presenta hipoglucemias no cetósicas (glucemias entre 25-45 mg/dl), insulinemia máxima registrada: 7 μ U/ml coincidiendo con glucemia de 33 mg/dl. Requirió glucosa intravenosa a más de 6 mg/kg/min. Se completa estudio de hipoglucemia (IGF-1, GH, cortisol, amonio, láctico, carnitina, aminoácidos, ácidos grasos en sangre y ácidos orgánicos en orina) siendo normal. Por persistencia de hipoglucemias con 32 días de edad posnatal se inicia tratamiento con diazóxido e hidroclorotiazida (a 15 mg/kg/día y 5,5 mg/kg/día, respectivamente), pudiendo suspender la glucosa intravenosa un día después.

A los 2 meses de vida es vista en nuestro servicio destacando en la exploración: hipertricosis, macrosomía, rasgos toscos, frente abombada, hipertelorismo, surcos

transversales en hélix y hernia umbilical. Se sospecha un SBW siendo descartado genéticamente. Se completa el estudio genético detectándose una mutación compatible con SSo. en el intrón 14 del gen NSD1 que lleva a alteración del splicing [c.5190+2A (IVS14+2G>A)].

Se realiza ecografía abdominal (riñón izquierdo hipoplásico), alfa-fetoproteína, β HCG, catecolaminas en orina y estudio cardiológico que son normales. La edad ósea está acelerada. En su evolución presenta crisis febriles (EEG y RMN normal), hiperactividad y moderado retraso psicomotor. En cuanto al control glucémico se puede ir disminuyendo la dosis de fármacos lentamente ya que ante mínimos descensos presenta hipoglucemias. Suspendiéndose la hidroclorotiazida con 16 meses de edad. En la actualidad con 4 años realiza dieta acorde a su edad y mantiene glucemias normales con mínima dosis de diazóxido (0,5 mg/kg/día). La curva ponderoestatural (fig. 1) ha sido ascendente (peso: +1,78DE, talla: +3 DE y perímetro cefálico: +1,7 DE)

En 1964 Juan Sotos describe este síndrome, treinta años después Cole y Hughes sugieren unos criterios diagnósticos⁴. Es en el año 2002 cuando Kurotaki et al describen la haploinsuficiencia del gen NSD1 como principal causa del SSo⁵.

Es probablemente el segundo síndrome de hipercrecimiento más frecuente tras el SBW⁶ (prevalencia de 1/14.000 recién nacidos vivos).

Los hallazgos más constantes son hipercrecimiento pre y posnatal, rasgos físicos característicos y problemas de aprendizaje⁷. La altura tiende a normalizarse tras la pubertad pero la macrocefalia persiste. La edad ósea está acelerada (76% de casos⁴).

Los rasgos faciales más característicos son: frente prominente, escaso pelo frontoparietal, fisuras palpebrales antimongoloides, rostro alargado, mentón puntiagudo, hipertelorismo y dolicocefalia.

Al nacimiento es frecuente encontrar ictericia (65%), hipotonía (5%) y problemas alimentarios (70%). Otros hallazgos son cardiopatía (20%), escoliosis (30%), nefropatía (15%) y crisis convulsivas (25%). Menos frecuentes son las alteraciones oftalmológicas, otitis y criptorquidia. La hipoglucemia con hiperinsulinismo persistente es excepcional.

Por otro lado, se conoce la existencia de una relación entre hipercrecimiento y tumores. Concretamente en el SSo. la incidencia de neoplasias es del 2 a 7%, la

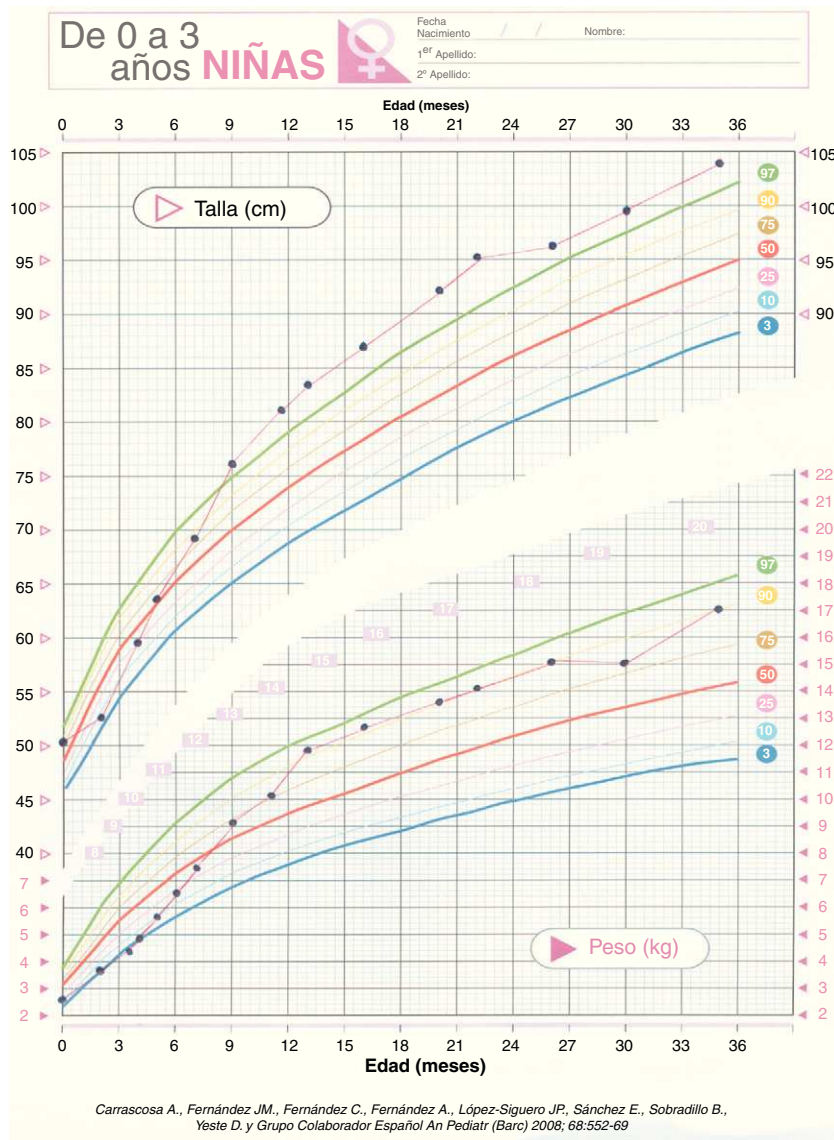


Figura 1 Desarrollo pondero-estatural destacando el hipercrecimiento.

mayoría hematológicas a diferencia del SBW donde destacan los tumores abdominales⁸. Es fundamental un seguimiento mediante exploración física, ecografías abdominales y marcadores tumorales.

Ante sospecha de SSo. debe realizarse estudio genético. La edad ósea (acelerada) y RM cerebral (dilatación ventricular) apoyan el diagnóstico.

La haploinsuficiencia del gen NSD1 (*Nuclear Receptor Set-domain-containing protein*), en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35.3) es responsable de al menos el 75% de SSo⁵.

Este caso nos parece interesante por existencia de hipoglucemia hiperinsulínica persistente, hallazgo excepcional en el SSo. y por solapamiento clínico con el SBW (hernia umbilical y fisuras en hélix).

Como en nuestra paciente ya ha sido descrito solapamiento fenotípico entre SBW y SSo. En 2004, Baujat et al³ describen mutaciones del NSD1 en dos casos de SBW y, paradójicamente, anomalías en la región 11p15 (típica del SBW) en dos pacientes con diagnóstico clínico de SSo.

Nuestro caso reabre el debate sobre el papel que la proteína NSD1 jugaría en mantener la impronta genética de la región 11p15³, explicando el solapamiento clínico entre ambos síndromes.

Bibliografía

1. Arnoux JB, De Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, et al. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev.* 2010;86:287–94.
2. DeBaun MR, King AA, White N. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Semin Perinatol.* 2000;24:164–71.
3. Baujat G, Rio M, Rossignol S, Sanlaville D, Lyonnet S, Le Merrer M, et al. Paradoxical NSD1 mutations in Beckwith-Wiedemann syndrome and 11p15 anomalies in Sotos syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004;74:715–20.
4. Cole TR, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet.* 1994;31:20–32.
5. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N, Masuno M, Kondoh T, Nagai T, et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet.* 2002;30:365–6.

6. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, Baujat G, Cole TR, Das S, et al. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet.* 2005;77:193–204.
7. Giurgea I, Bellanné-Chantelot C, Ribeiro M, Hubert L, Sempoux C, Robert JJ, et al. Molecular mechanisms of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res.* 2006;66:289–96.
8. Sotos JF, Argente J. Overgrowth Disorders Associated with Tall Stature. *Ad Ped.* 2008;55:213–54.

I. González Casado^a, A. De la PuenteArévalo^{a,*},
O. López Moreira^b, P. Lapunzina^c y R. Gracia Bouthelier^a

^a Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Endocrinología Infantil, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^c Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, UAM y CIBERER, ISCIII, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anapunteravalore@hotmail.com
(A. De la PuenteArévalo).

doi:10.1016/j.anpedi.2011.11.004

Talla baja idiopática

Idiopathic short stature

Sr. Director:

Las conclusiones suscritas por Carrascosa et al.¹ en el artículo «Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día» podrían estar insuficientemente justificadas por las referencias aportadas y por la bibliografía.

Se valora la talla baja idiopática como entidad clínica cuando, aun reconociendo su carácter heterogéneo, podría más bien valorarse como una característica biológica. Al etiquetarla como entidad clínica se abre el camino a una búsqueda diagnóstica y terapéutica.

Los autores comentan los problemas de los tests de estimulación de hormona de crecimiento. Dado que en este caso estamos hablando de un diagnóstico que se debe descartar, el de déficit de hormona de crecimiento, cabría la posibilidad de que el cribado con la auxología, IGF-1 y RM fuera suficiente², al menos en los casos con menos desviación de la talla.

Los autores concluyen que «...la utilización de GH en el tratamiento de la TBI sería segura y eficaz, aunque existe una amplia variabilidad en la respuesta individual». En este sentido, se debe destacar la escasez de estudios de calidad, aleatorizados, controlados, y con talla final³⁻⁵ que hayan investigado el efecto de la hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática; en ellos, la ganancia final de talla sobre controles es de 3,4 a 4,2 cm. ¿Es esta ganancia de estatura suficiente para justificar un tratamiento caro, agresivo, y del que desconocemos si puede tener efectos adversos a largo plazo, en niños con talla baja? Si bien los autores lo sugieren, hay un cuerpo de literatura crítico con esta indicación, no sólo de investigadores⁶⁻⁹, sino también de pacientes¹⁰.

Ante el enorme potencial de gasto que supondría una hipotética aprobación de esta indicación se propone que la utilización equitativa de recursos limitados en la sanidad pública debiera hacernos ser muy cautos en propuestas expansivas de tratamientos hormonales no sustitutivos^{11,12}.

Bibliografía

1. Carrascosa A, Fernandez LA, Gracia BR, Lopez Siguero JP, Pombo AM, Yturriaga R. Talla baja idiopática. Revisión y puesta al día. *An Pediatr (Barc).* 2011;75:204.

2. Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15:252–8.

3. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ.* 2011;342:c7157.

4. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3140–8.

5. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4342–50.

6. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4307–16.

7. Sandberg DE, Colsman M. Growth hormone treatment of short stature: status of the quality of life rationale. *Horm Res.* 2005;63:275–83.

8. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:573–9.

9. Allen DB. Lessons Learned from the hGH Era. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3042–7.

10. Zimet GD, Owens R, Dahms W, Cutler M, Litvene M, Cuttler L. Psychosocial outcome of children evaluated for short stature. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:1017–23.

11. González de Dios J, González Rodríguez MP. Niños con talla baja idiopática y tratamiento con hormona de crecimiento: situación actual. *Evid Pediatr.* 2011;7:55.

12. López Siguero JP. Talla baja idiopática y hormona de crecimiento: bastantes dudas y algunas recomendaciones. *Evid Pediatr.* 2011;7:51.

F. Calvo Rigual^{a,*} y L. Blasco González^b

^a Servicio de Pediatría, Hospital de Xàtiva, Xàtiva, Valencia, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital de Sagunto, Sagunto, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: calvo_fer@gva.es (F. Calvo Rigual).

doi:10.1016/j.anpedi.2011.11.014