



Endocrinología pediátrica y genética

César Chavarría Bonequi,* Susana Koffman,** Beatriz Anzures López***

INTRODUCCIÓN

México es un país con una proporción muy importante de población de menores de 14 años, tendencia que persistirá aún por largo tiempo, esto se puede avalar con algunos datos estadísticos que presentamos: En 1990, la población total de nuestro país fue de 83'488,312 habitantes, de los cuales 32'528,751 eran menores de 14 años. En 1997, estas cifras fueron de 94,732,320 para la población general y, de este total, 32'800,272 correspondieron a los menores de catorce años. La cifra esperada para el año 2000 será de 99'198,613 para la población general y de 32'594,275 la de los menores. Diez años después, es decir, para el año 2010, de acuerdo a la tendencia poblacional, el total de los mexicanos será de 111'683,885 y de 30'048,147 la población de las diferentes edades pediátricas desde el nacimiento hasta los 14 años.

Los médicos que atienden a estos millones de niños son los pediatras en particular y los médicos generales, los que se enfrentan a patología diversa que requiere, en no pocas ocasiones, del apoyo de especialistas para el diagnóstico y/o tratamiento de padecimientos específicos por ejemplo: cardíacos, neurológicos, urológicos y ortopédicos, ya sean de índole médica o quirúrgica.

Para la sección de Educación Médica Continua de este número de nuestra revista, que se viene llevando a cabo a través de resúmenes de bibliografía, hemos invitado a dos especialistas connotados tanto a nivel nacional como internacional como son el doctor César Chavarría Bonequi en endocrinología pediátrica y a la doctora Susana Kauffman en genética, quienes aceptaron participar en esta sec-

ción. Para ello han escogido artículos relacionados con su especialidad, que pudieran ser útiles para los médicos que atendemos niños. Con los comentarios que los doctores Chavarría y Kauffman hacen sobre los artículos seleccionados, nos brindan la oportunidad de ampliar nuestro conocimiento y recursos ante la eventualidad de tener que manejar en conjunto o saber remitir con oportunidad a enfermos pediátricos con padecimientos que corresponden a estas especialidades en particular.

Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Prevalence and risk factors.

J Pediatr 1977; 131: 27.

La hipoglucemia profunda, la que cursa con convulsiones o con pérdida del conocimiento o con ambas, es una complicación temible de la diabetes mellitus tipo 1. Cuando ocurre repetidamente en niños de corta edad, puede impedir el desarrollo cerebral normal y el funcionamiento psiconeurológico. La mitad de esas hipoglucemias es asintomática y ocurre durante el sueño: hipoglucemia nocturna (HN). La HN participa en la pérdida de percepción de los síntomas neurogénicos de hipoglucemia; cuando es repetida, predispone a un aumento de seis veces en la frecuencia de hipoglucemia profunda.

Beregszaszi y colaboradores realizaron una investigación en la que incluyeron 150 pacientes de 10.3 ± 3.5 años de edad (2 a 15.8), con diabetes de 3.7 ± 2.3 (1 a 11.5) años de duración. Hemoglobina glicada de $8.7 \pm 1.5\%$ (5.1 a 11.6). Tratados con mezclas de insulinas rápida e intermedia en dos aplicaciones diarias, a dosis de 0.8 ± 0.2 IU/kg (0.3 a 1.5). Alimentos: 7 a 8 horas, medio día y 19.30 horas, con colaciones a las 10 y 16.30 horas.

* Hospital Infantil de México.

** Servicio de Genética, Hospital General de México (HGM).

*** Unidad de Pediatría, HGM.

A través de un catéter, los autores obtuvieron la muestra sanguínea para medir glucosa cada hora, de las 22 a las 8 horas.

Setenta pacientes (47%) tuvieron 210 episodios de HN. Las glucemias, en esa etapa, fueron de 2.6 ± 0.085 (1.6 a 3.3) mmol/L. La cifra de 5.2 mmol/L (93.7 mg%) o menos, antes de la cena, fue altamente predictiva de HN. La glucemia de ayuno a las 7 horas de 6.7 mmol/L (120 mg%) o menos, un buen índice de HN la noche anterior.

Una colación nocturna a las 22 horas no fue suficiente para evitar HN.

Factores que tuvieron relación significativa con HN: 1) Dosis de insulina más de 0.85 U/kg/día (0.7 para prepúberes y 1.2 para púberes). 2) Relación inversa con la edad. 3) Dos o más hipoglucemias graves anteriores. 4) Más de 5% de las glucemias del mes anterior, de 3.3 mmol/L (60 mg%) o menos.

El uso de la terapéutica intensiva en niños, es de dudoso beneficio y puede ser desfavorable en menores de 13 años. La HN suele empezar de tres a cinco horas después de la inyección vespertina de insulina, y se afecta poco por el consumo de alimentos en la cena y por la proporción de insulina rápida/intermedia. Se recomienda no usar insulina rápida por la noche, sustituyéndola por análogos de insulina. Si existen factores de riesgo de HN, se sugiere disminuir las dosis de insulina intermedia vespertina.

Comentario: La hipoglucemia nocturna en niños, como un potencial para propiciar hipoglicemia profunda, es de mayor trascendencia que la de los adultos, en virtud de que en esas etapas de la vida el cerebro se desarrolla más que ninguna otra. Por grave que sea la hipoglucemia, parece no tener consecuencias, a menos que se repita con frecuencia, en cuyo caso puede ocasionar daño cerebral irreversible.

Con el impacto mundial que justificadamente produjo DCCT (Investigación sobre el control de la diabetes y sus complicaciones), los médicos que tratan a los diabéticos se sienten impulsados a alcanzar las metas que se lograron en tan importante investigación. La mayoría de estos médicos no están familiarizados con la diabetes de los niños, así puedan ser muy competentes para dirigir el tratamiento de la de los adultos.

Nos consta que distinguidos colegas procuran que las glucemias se mantengan en cifras de 100 mg/dL o menores, y glucohemoglobinas por debajo de 8%.

Aunque pudiera resultar que tal conducta evite o retarde los daños de la diabetes a largo plazo, habría que colocar en los platillos de la balanza esta eventualidad no demostrada en oposición a la pro-

bilidad de producir alteraciones graves del sistema nervioso central. El artículo nos demuestra que 93.7 mg en la glucemia nocturna nos augura hipoglucemia, y que 120 mg en la matutina sugiere que existió hipoglucemia la noche anterior. Estamos convencidos, así como los destacados investigadores que publican las observaciones de su ejercicio en la endocrinología pediátrica, que un control rígido de la diabetes tipo 1 en pacientes menores de 13 años puede arrojar mayores inconvenientes que beneficios. Esta opinión no implica que invoquemos liberalidad en el uso de la insulina, la alimentación, el ejercicio y el apoyo psicológico —los pilares fundamentales que sostienen el buen tratamiento de esta diabetes—, sino que se individualice superlativamente el ajuste de los recursos terapéuticos.

A new stress related syndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibilidad of growth hormone insufficiency.

The Lancet 1996; 348: 353.

Desde 1967 se conoció una entidad con aparente hipopituitarismo idiopático en niños, conducta aberrante caracterizada por alteraciones del apetito y la sed, y porque los niños provenían de hogares con ambiente adverso. A la asociación de incapacidad para crecer, sin causa orgánica, con trastornos de la conducta y agresividad, se le ha denominado talla baja psicossocial. Con mucha frecuencia, los pacientes tienen deficiencia de la hormona del crecimiento y no responden a su administración en tanto vivan en esos hogares. En cambio, cuando se les cambia a otro ambiente propicio, exhiben espontáneamente crecimiento compensador. Como no existen criterios diagnósticos que definan al síndrome, Skuse y colaboradores encontraron datos distintivos y predictivos en aquellos niños con capacidad de reanudar el crecimiento al mudar de ambiente.

Ellos estudiaron 29 niños y 22 niñas de 7.9 (3.8 a 13.7) años de edad, que satisfacían el diagnóstico de «enanismo psicossocial». Los compararon con otro grupo de niños de talla baja referidos al hospital y con un tercer grupo de niños bajos identificados en un estudio epidemiológico que se conducía en esa época.

Con los datos obtenidos derivaron una puntuación de síntomas, que les sirvió para formar tres grupos: 29 hiperfágicos (28 de ellos referidos al hospital), 23 referidos al hospital pero no hiperfágicos, y 31 niños de la comunidad.

Había nueve tipos de comportamiento que discriminaban los grupos, todos ellos relacionados con apetito. El síndrome clínico pudo establecerse con niños hiperfágicos, de corta estatura, que tenían datos característicos de edad, antropométricos y de comportamiento. Se distingue de otros grupos con anomalías de la hormona de crecimiento, y predice los casos en que la conducta, el crecimiento y las concentraciones de hormona del crecimiento se normalizan cuando los niños se separan de sus ambientes adversos.

Comentario: El nuevo síndrome, tan apropiadamente descrito en el artículo, no sólo brinda la posibilidad de clasificar con precisión las características típicas de ciertos niños de corta estatura, sino —y probablemente más trascendente— que evidencia la indudable participación de las emociones en el equilibrio neurohormonal.

Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.

Diabetes Care 1998; suplement 1: S5.

En este suplemento de relevancia actual, se publica una serie de artículos que constituyen la Declaración de Opiniones (*Position Statement*) de la Asociación Americana de Diabetes. Son puntos de vista oficiales, que se divulgan en ediciones médicas relativas a la diabetes. Antes, deben discutirse y aprobarse por el Comité de Ejercicio Profesional y después por el Comité Ejecutivo del Cuerpo Directivo. Estas declaraciones se revisan anualmente por otros especialistas destacados, que pueden agregar referencias adicionales que no aparecieron en la revisión original.

La intención de producir un diagnóstico y una clasificación de la diabetes emana de la publicación del Grupo Nacional de Datos de Diabetes en 1979, y se basa en que el “crecimiento del conocimiento de la etiología y la patogenia de la diabetes ha conducido a muchos individuos y grupos en la comunidad de la diabetes a expresar la necesidad de una revisión de la nomenclatura, de los criterios diagnósticos de la clasificación de la diabetes. Como una consecuencia, se consideró que era esencial el desarrollo de una terminología apropiada y uniforme y una clasificación funcional de la diabetes que reflejen el conocimiento actual sobre la enfermedad”.

Definición. La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, como resultado de defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño a largo plazo, disfunción y falla de diversos órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos.

La base de las anomalías del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas consiste en la acción deficiente de la insulina sobre los tejidos efectores. Esta acción deficiente de la insulina es el resultado de la secreción inadecuada de insulina o de las respuestas tisulares a ella en uno o más sitios de las complejas vías de acción hormonal.

La gran mayoría de los casos de diabetes caen dentro de dos amplias categorías etiopatogénicas. En la de tipo 1, la causa es la deficiencia absoluta de la secreción de insulina. Las personas con riesgo de desarrollar este tipo de diabetes a menudo se pueden identificar por evidencias serológicas del proceso patológico autoinmune que ocurre en los islotes pancreáticos, y por marcadores genéticos.

En el tipo 2, mucho más prevalente, la causa consiste en una combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta secretora inadecuada de insulina. En esta categoría puede estar presente una hiperglucemia suficiente para causar cambios patológicos y funcionales de varios órganos en ausencia de síntomas clínicos, durante periodos prolongados antes de que se identifique el padecimiento. Durante este lapso asintomático, es posible demostrar la anomalía del metabolismo de carbohidratos por medio de la medición de la glucosa en ayunas o después de la tolerancia a la glucosa oral.

Clasificación. Las clasificaciones previas, de 1979 en los Estados Unidos y del Comité de Expertos de Diabetes de la Organización Mundial de la Salud en 1980, se apoyaban en una combinación de manifestaciones clínicas o en las exigencias del tratamiento (“dependiente de insulina”, “no dependiente de insulina”) y en la patogenia (“asociada a la desnutrición”, “gestacional”, “otros tipos”). En esas etapas del conocimiento, no se había establecido la etiología definitiva de ningún tipo de diabetes, apenas se habían identificado algunos pocos genes de susceptibilidad al padecimiento, y se iniciaba la comprensión de las bases inmunológicas de la mayoría de los casos de la de tipo 1.

Como no es apropiado reproducir aquí la nueva clasificación, que se denomina etiológica, sólo se

recomienda al lector la consulta de la referencia original, que es la que registrará durante los próximos lustros.

El revisor únicamente se permite resaltar algunos de los comentarios principales:

1. Se eliminan los términos dependiente de insulina y no dependiente de insulina.

2. Se conservan los términos "tipo 1" y "tipo 2", ahora en números arábigos. La clase o forma tipo 1 comprende a la vasta mayoría de casos que se deben a la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos y tienen tendencia a la cetosis.

La evidencia de que la diabetes puede ser causada directamente por deficiencia proteica no ha sido convincente; por lo tanto, la clase llamada diabetes mellitus relacionada a la desnutrición se ha suprimido.

Puede existir un proceso patológico que no haya progresado lo suficiente como para causar hiperglucemia. Puede producir deterioro de la glucosa en ayunas (*Impaired Fasting Glucose*) o alteración de la tolerancia a la glucosa, sin satisfacer los criterios del diagnóstico de diabetes.

En los individuos con diabetes, el control apropiado de la glucemia puede lograrse con ejercicio, reducción de peso y medicamentos hipoglucemiantes, por lo que no requieren insulina. Otros, con algo de secreción residual de insulina y que la exigen para un buen control, pueden sobrevivir sin ella. Los que tienen destrucción extensa de las células beta, por lo tanto sin secreción residual de insulina, no pueden vivir sin ella. La magnitud de la hiperglucemia es un reflejo de la gravedad del defecto metabólico y de su necesidad terapéutica, más que de la naturaleza del proceso.

Una mutación sin sentido en el dominio carboxilo terminal de la colágeno tipo X, causa de haploinsuficiencia en la condrodisplasia metafisaria de SCHMID

J Clin Invest 1998; 101: 1490-1499.

El crecimiento anormal de la placa de cartílago de crecimiento genera una condrodisplasia; este trastorno fue descrito por Schmid como una patología con herencia autosómica dominante con diferentes alteraciones óseas que tienen como manifestación clínica final una alteración en la marcha. Estudios moleculares ya han mostrado que el defecto se lo-

caliza en una mutación en la colágeno tipo X. El estudio que aquí es presentado por Chan D. y colaboradores identifica las consecuencias moleculares que ocasionan el crecimiento anormal del cartílago y también señala el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad secundario a haploinsuficiencia donde el RNA mutado es inestable y, por lo tanto, se pierde mientras que el alelo no mutado es el responsable de la función residual normal.

La condrodisplasia metafisaria de Schmid (CDMS: MIM156500) es una enfermedad autosómica dominante que resulta del crecimiento anormal de la placa de cartílago de crecimiento. Las manifestaciones clínicas son variables; sin embargo, se ha caracterizado por talla baja, coxa vara, genu varum así como dificultad para la marcha. Radiológicamente se observa una irregularidad del cartílago de crecimiento sobre todo en las rodillas. Estudios anteriores han demostrado que esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen de la colágeno tipo X (COL10A1). Este tipo de colágeno está constituida por una cadena y su patrón de expresión se encuentra limitado únicamente a los condrocitos hipertróficos del cartílago de crecimiento durante el crecimiento endocondral óseo, en la consolidación de fracturas y como consecuencia de la osteoartritis. La molécula de la colágeno tipo X está constituida por un homotrímero con tres dominios diferentes; un dominio que cuenta con una triple hélice (COL1), un dominio pequeño no globular localizado en la región aminoterminal (NC2) y un dominio conservado entre los diferentes tipos de colágeno localizado en la región carboxilo terminal. La colágeno tipo X está codificada por el gen COL10A1 el cual consta de tres exones. En pacientes con CDMS se han descrito más de 25 mutaciones para este gen, son sin sentido y deleciones. El presente estudio es el primero en detallar las consecuencias moleculares de las mutaciones, en lo que respecta a la expresión y ensamblaje de la proteína.

Por medio de estudios moleculares se caracterizó y estudió la CDMS en un paciente femenino de 11 años de edad con diagnóstico clínico radiológico y por biopsia para la enfermedad. Se encontró una mutación sin sentido en la Tyr 632 donde el codón TAC cambia por TAA, generando un codón de terminación prematuro. Se estudiaron las diferencias que existen en la expresión y en el ensamblaje de la proteína entre el alelo normal y el mutado y se observó que la proteína no formó su estructura trimérica característica normal. El siguiente paso fue estudiar la cantidad de RNA mensajero en la forma

normal y en la mutada; los resultados mostraron que únicamente la forma normal se encontró presente, por lo que la pérdida del RNA mensajero mutado puede ser ocasionada por una degradación o una inestabilidad para la molécula. Los datos obtenidos mostraron que el alelo no funcional genera un mecanismo de haplo/insuficiencia.

Comentario: La clasificación clínica de las displasias óseas hace que la identificación y agrupación de estos padecimientos sean ambiguas, además que de forma constante se ve modificada. Por lo que la importancia del estudio molecular de las diferentes displasias óseas hace posible poder establecer y caracterizar a los genes responsables así como también los defectos que generan en estas enfermedades, además de conocerse los diferentes mecanismos fisiopatológicos que permiten una clasificación más precisa de este grupo tan heterogéneo de enfermedades.

Mosaicismo germinal y somático en una mujer portadora de enfermedad de Hunter.

J Med Genet 1997; 34: 2.

El síndrome de Hunter es una enfermedad por atesoramiento lisosomal llamada también mucopolisacáridosis tipo II, resultado de una deficiencia de iduronato 2 sulfatasa, con un patrón de herencia ligado al X, por lo que las mujeres son portadoras asintomáticas y sólo muestran una disminución en los niveles de actividad de la iduronato 2 sulfatasa (IDS). El gen IDS fue mapeado en Xq28 y consta de 24 Kb y 9 exones, las alteraciones más frecuentes del locus IDS son las mutaciones puntuales y, en menor grado, las deleciones e inserciones.

Froissart R y Maire I estudiaron un paciente masculino de seis años, hijo de padres sanos, el cual fue diagnosticado por presentar facies tosca, lengua grande, xifosis, hepatomegalia, doble lesión mitral e insuficiencia aórtica, sordera y retraso mental y excreción aumentada de heparán y dermatán sulfato en orina, así como deficiencia de iduronato sulfatasa en suero.

Se realizó determinación de la actividad de IDS en suero a varios miembros de la familia (madre, hermana, abuela y un control). Se obtuvo DNA de varios tejidos; se cortó con enzimas de restricción; se hibridó con sondas de DNA y se determinaron los haplotipos de cada individuo. Por medio de PCR, se amplificó el exón 9 usando oligonucleóti-

dos específicos. Los productos obtenidos del PCR se purificaron y secuenciaron directamente y después se analizaron por hibridación con oligonucleótidos alelo específicos para la detección de las secuencias normales y mutadas; posterior a la digestión de los productos del PCR, se detectó la mutación.

Los resultados mostraron en la madre una actividad del IDS limítrofe en leucocitos y niveles normales en células linfoblastoides; la abuela y la hermana fueron normales en cuanto a la actividad de IDS. La mutación identificada en el DNA genómico del paciente y el análisis de mutación en la madre, realizado en varios tejidos, mostró un mosaicismo somático en bajas proporciones, siendo los fibroblastos los que más porcentaje de mutación tenían (22%) contra sólo 7% en leucocitos y linfocitos y células linfoblastoides. No se detectó la mutación en la abuela al igual que en la hermana a pesar de que ésta presentaba el mismo cromosoma X que el hermano. Con este dato se sugiere fuertemente que en la madre se presenta también un mosaicismo germinal.

La explicación para el mecanismo de producción de este mosaicismo en la madre es un error mitótico en etapas tempranas de la embriogénesis; la mutación mitótica poscigótica puede ocurrir tempranamente y ser transmitida a las células germinales antes de la diferenciación de las placas embrionarias, después de la primera división celular y antes del blastocisto tardío. En las enfermedades ligadas al X que se presentan en forma aislada, se ha encontrado un número creciente de mosaicismo germinal.

La detección de portadores de la mucopolisacáridosis tipo II en esta familia permitió la identificación de mosaicismos somáticos y germinales en las madres, por medio de técnicas moleculares identificándose la mutación en varias proporciones en los diferentes tejidos estudiados.

Comentario: El riesgo de mosaicismo en familias con enfermedades ligadas al X puede ser más alto del que se ha establecido previamente no sólo para la mucopolisacáridosis tipo II, sino para otras enfermedades como la distrofia muscular de Duchenne, en la cual se estima una incidencia de mosaicismo gonadal del 14% para nuevos. Por lo tanto, muchos de los casos ligados al X que se consideran esporádicos cuando la madre no es portadora, debe excluirse el mosaicismo germinal y ofrecer diagnóstico prenatal a las madres de casos esporádicos.

Un caso adicional del síndrome craneodigital: Expresión variable del síndrome de Filippi
Clin Genet 1997; 52: 177-179.

El fenotipo del síndrome de Filippi es fácilmente clasificado dentro del grupo de síndromes craneodigitales; sin embargo, el diagnóstico preciso presenta grandes dificultades por compartir características menores con otros síndromes craneodigitales.

La asociación de microcefalia, sindactilia, retraso mental así como retraso en el crecimiento y otras alteraciones menores pueden definir los síndromes craneodigitales. La diferenciación entre cada uno de ellos está basada en el grado de retraso mental, retraso en el crecimiento prenatal o posnatal, microcefalia y otras anomalías menores. Entre los mejor conocidos están los síndromes de Filippi, de Kelly y el síndrome craneodigital de Scott. El diagnóstico es difícil de realizar ya que comparten las mismas características. Orrico A y Hayek G presentan en este artículo un paciente masculino de ocho años con datos que sugieren el síndrome de Filippi, tales como microcefalia, anomalías digitales, retraso mental severo, retardo en el crecimiento, así como dismorfias faciales. Al nacimiento presentó un peso de 2,100 g y talla de 42 cm, microcefalia, hirsutismo pestañas largas, labio superior delgado, micrognatia, hernia inguinal, hipospadias, criptorquidia, braquidactilia, clinodactilia del quinto dedo, sindactilia de 3er. y 4to. dedos, hipoplasia de 4to. y 5to. dedos de los pies, hipoplasia ungueal.

Las placas radiográficas mostraron ausencia de 4to. o 5to metatarsiano del pie izquierdo y fusión parcial de 4to. y 5to. metatarsiano del pie derecho, edad ósea retrasada.

La exploración neuropsiquiátrica reveló disminución en expresión facial, los test psicológicos mos-

traron una edad mental de 2.5 años, así como un comportamiento moderadamente autista.

Se realizó cariotipo en linfocitos de sangre periférica el cual fue normal. El análisis molecular para X frágil, el tamiz metabólico, el electrocardiograma, el ecocardiograma, la tomografía axial computarizada de cráneo y la placa radiográfica de tórax fueron normales. El diagnóstico se realizó con base en las características clínicas, ya que los estudios de laboratorio no aportaron información importante. En ese paciente se encontraron características que difieren con el caso original de Filippi; sin embargo, presenta las características más sobresalientes del síndrome de Filippi, las cuales tal vez se deben a una expresividad variable y pueden ser consideradas como anomalías menores en el espectro fenotípico de esta condición

Comentario: Si bien es cierto que el síndrome de Filippi no es un padecimiento muy común, es importante señalar que este grupo de enfermedades craneodigitales tienen muchas características en común, lo que hace difícil la diferenciación entre uno u otro, además de la variabilidad en la expresión, por lo que el diagnóstico puede ser complicado.

Dirección para correspondencia:

Dr. César Chavarría Bonequi
Hospital Infantil de México
Dra. Susana Koffman
Servicio de Genética del
Hospital General de México
Dr. Balmis 144
Col. Doctores