

Pruebas de laboratorio en endocrinología (I). Crecimiento, función suprarrenal y función gonadal

LAURA AUDÍ^a Y MARÍA LUISA GRANADA^b

^aUnidad de Investigación de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría e Institut de Recerca. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^bServicio de Bioquímica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

mgranada.germanstrias@gencat.net; laudi@ir.vhebron.net

Los mayores avances diagnósticos en endocrinología pediátrica se han dado de la mano de la bioquímica, la biología molecular y las técnicas de imagen. El radioinmunoanálisis permitió la medición sensible y específica de hormonas en sangre y/o orina, y la automatización de técnicas alternativas

Puntos clave

 Muchas enfermedades endocrinas pediátricas son de origen genético, y predominan las causas monogénicas; los datos clínicos orientan las pruebas bioquímicas a realizar y el conjunto de resultados puede indicar un gen candidato.

 Los límites de normalidad de respuesta de la hormona de crecimiento (GH) a pruebas de estimulación de la secreción no pueden establecerse con precisión, pueden orientar hacia un estado de deficiencia y no pueden descartar un estado de insuficiencia de la GH.

 Las concentraciones séricas del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 deben expresarse en desviaciones típicas para la edad, el sexo y el estadio de desarrollo puberal.

 La ontogenia de la secreción y regulación de las hormonas del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal presenta un dimorfismo sexual, tanto en cuanto a la cronología y valores de secreción como en cuanto a las hormonas secretadas.

 La enfermedad suprarrenal diagnosticada con más frecuencia durante la infancia es la hiperplasia suprarrenal congénita, cuyas formas que cursan con pérdida de sal constituyen una urgencia diagnóstica y terapéutica.

está facilitando su utilización. Para muchas hormonas hay una ontogenia, por lo que es imprescindible conocer los rangos normales para cada edad, sexo y etapa del desarrollo. Para explorar el estado de secreción y/o de acción de algunas hormonas, es necesario realizar pruebas funcionales para estimular o suprimir la secreción correspondiente: esto requiere un seguimiento clínico y una coordinación con el laboratorio. Los avances en técnicas de biología molecular permiten el diagnóstico molecular para muchas enfermedades endocrinas de diagnóstico pediátrico; por ello, también debe haber una colaboración estrecha entre la clínica y los laboratorios de diagnóstico molecular. La primera parte de este artículo analiza las enfermedades relacionadas con los ejes reguladores del crecimiento esquelético y de las funciones suprarrenales y gonadales.

Crecimiento

La evaluación bioquímica de las anomalías del crecimiento esquelético comporta la determinación de una serie de parámetros de forma aislada o en el marco de pruebas funcionales. Al ser el retraso de crecimiento mucho más frecuente que su exceso, conviene advertir que la indicación de una evaluación bioquímica de tipo hormonal debe ser consecuencia de una óptima evaluación clínica previa que haya descartado la existencia de causas no endocrinas de este retraso (p. ej., las displasias óseas entre los retrasos no armónicos o malnutrición secundaria a diversas causas, entre ellas, la intolerancia al gluten entre los retrasos armónicos). Los parámetros endocrinos principales a evaluar en suero son la hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1), aunque se han añadido otros como algunas proteínas de transporte de los IGF, entre ellas la proteína de transportadora 3 de IGF (IGFBP-3) y la subunidad ácido-lábil (ALS), aunque tienen menor sensibilidad diagnóstica. La determinación en suero de la proteína transportadora de la GH (GHBp) indica la integridad y el estado de secreción de la

porción extracelular del receptor de la GH, y puede ser útil en la evaluación de estados de resistencia a la acción de la GH. Para la interpretación de los resultados, es imprescindible tener en cuenta la edad, el sexo y el estadio de desarrollo puberal, ya que hay una ontogenia en los valores circulantes de IGF-1 y sus proteínas de transporte, de manera que, al igual que para la interpretación de los parámetros auxológicos, conviene interpretar los resultados en desviaciones típicas para edad, sexo y desarrollo puberal. En la tabla 1 se indican las principales exploraciones funcionales para evaluar la secreción de la GH, en el marco de las cuales es importante la determinación basal de IGF-1. El límite de normalidad de la respuesta de la GH a las pruebas de estimulación se sitúa en una concentración sérica de 10 ng/ml; sin embargo, no están bien establecidos los límites en función del aumento de secreción en la pubertad ni en función de los inmunoanálisis utilizados para su medición. Se ha revisado el consenso para el diagnóstico de deficiencia de GH durante la infancia¹⁻⁴.

Cuando las evaluaciones clínica y hormonal permiten orientar el diagnóstico hacia alguna anomalía en alguno de los genes que intervienen en la regulación del crecimiento, estará indicado plantear el estudio del correspondiente gen candidato^{5,6}. En la tabla 1 se indican los principales genes implicados. La frecuencia de mutaciones se considera muy baja; sin embargo, podría ser superior la implicación de variaciones en las secuencias génicas⁵⁻⁸.

Tabla 1. Pruebas hormonales en la exploración de la secreción de la hormona de crecimiento (GH) durante la infancia y adolescencia y genes implicados en la deficiencia de GH y/o de factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1)

1. Pruebas de estimulación de la secreción de GH y (parámetros a medir en suero)

- a. Hipoglucemia insulínica (glucemia y GH en todos los tiempos)
- b. L-DOPA (GH en todos los tiempos)
- c. Ejercicio (GH en todos los tiempos)
- d. Propranolol + ejercicio (GH en todos los tiempos)
- e. Propranolol + glucagón
- f. Otros menos utilizados: clonidina, dexametasona, GHRH

2. Estudio de la secreción espontánea de GH y (parámetros a medir)^a

- a. Secreción integrada nocturna o de 24 h en sangre (GH en suero de cada 20-30 min o en pool total de suero, IGF-1 en una muestra)
- b. GH en orina de 24 h o nocturna (GH total en 24 h o GH/g creatinina)

3. Marcadores periféricos de la acción de la GH en suero

- a. IGF-1, IGF-1 libre, IGFBP-3^b, ALS^c
- b. GHBP
- c. Prueba de generación de IGF-1

4. Genes del eje GH-IGF implicados en la deficiencia de GH y/o de IGF-1

- a. Factores de transcripción implicados en la diferenciación hipofisaria y la regulación de la transcripción del gen GH1: HESX1, LHX3, LHX4, SOX-3, PROP-1, PIT-1 (POU1F1)
- b. GHRHR
- c. GH1
- d. Gen del GHR
- e. Gen STAT5B
- f. Gen IGF-1
- g. Gen de ALS
- h. Gen receptor tipo 1 de IGF (IGF1R) y delecciones brazo largo cromosoma 15

ALS: subunidad ácido-lábil; GHBP: proteína transportadora de la hormona de crecimiento; GHR: receptor de GH; GHRH: hormona liberadora de la hormona del crecimiento; GHRHR: receptor de GHRH; IGF-1: factor de crecimiento insulinoide tipo 1; IGFBP-3: proteína transportadora de IGF tipo 3.

^aExploraciones progresivamente menos utilizadas en la práctica clínica.

^bMenos sensible y específico que IGF-1. Útil para la evaluación indirecta de la fracción libre de IGF-1 (cociente IGF-1/IGFBP-3).

^cÚtil para el diagnóstico del déficit específico de ALS.

Función suprarrenal

Los principales parámetros para la evaluación de la función hipotálamo-hipófiso-suprarrenal son las mediciones de cortisol en suero y orina (cortisol libre urinario) y de corticotropina (ACTH) en plasma para la función glucocorticoidea, y para la función mineralocorticoidea, las de actividad renina plasmática (ARP) o renina y aldosterona.

Es imprescindible tener en cuenta que a partir del segundo año de vida se instaura un ritmo nictemeral de secreción de cortisol, con valores máximos a primera hora de la mañana y mínimos por la noche. Los valores de normalidad suelen estar establecidos para las concentraciones máximas de la mañana (8:00-9:00 h). Las concentraciones de cortisol no muestran grandes variaciones durante la infancia, pero en cambio sí varián las de precursores, sobre todo la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato, por lo que la interpretación de los resultados deberá tener en cuenta la ontogenia en función de la edad y el sexo (tabla 2)⁹.

El hiperfuncionamiento endógeno es poco frecuente en pediatría. Su diagnóstico diferencial (origen hipotálamo-hipofisario, suprarrenal o ectópico) se apoya primero en la determinación de cortisol libre en orina de 24 h, seguido de una determinación de cortisol sérico matutino al final de una prueba de supresión, con dosis baja de dexametasona (1 mg por la noche); el estudio del ritmo circadiano de cortisol y la supresión de cor-

Tabla 2 Concentraciones plasmáticas basales (media ± desviación estándar o intervalo) de precursores y andrógenos en función de la edad y el sexo*

Edad	P ng/dl (nmol/l)	17-OHP ng/dl (nmol/l)	DHEA-S µg/dl (nmol/l)	DHEA ng/dl (nmol/l)	Δ ₄ ng/dl (nmol/l)	T _t ng/dl (nmol/l)
Nacimiento						
Madre	12.642 ± 3.396 (402 ± 108)	783 ± 228 (23,7 ± 6,9)	-	-	238 ± 83 (8,3 ± 2,9)	103,9 ± 43,3 (3,6 ± 1,5)
Cordón						
V	48.433 ± 30.978 (1.540 ± 985)	1.852 ± 1.024 (56,4 ± 31,0)	133,3 ± 56,0 (3.415 ± 1.459)	712,4 ± 190,3 (24,7 ± 6,6)	85,9 ± 28,0 (3,0 ± 0,98)	40,4 ± 10,9 (1,4 ± 0,38)
M	7.988-55.981 (254-1.780)	2.340 ± 1.355 (70,8 ± 41,0)	133,7 ± 71,0 (3.423 ± 1.817)	594,1 ± 187,4 (20,6 ± 6,5)	94,5 ± 37,2 (3,3 ± 1,3)	28,8 ± 7,5 (1,0 ± 0,26)
Vena periférica (0-2 h)						
V	377-1.006 (12-32)	420 ± 192 (12,7 ± 5,8)	141,9 ± 125,0 (3.635 ± 3.200)	712,4 ± 190,3 (24,7 ± 6,6)	191,9 ± 91,6 (6,7 ± 3,2)	274 ± 89 (9,5 ± 3,1)
M	314-943 (10-30)	420 ± 192 (12,7 ± 5,8)	138,0 ± 125,0 (3.533 ± 3.200)	830,6 ± 187,4 (28,8 ± 6,5)	174,7 ± 74,5 (6,1 ± 2,6)	46 ± 14 (1,6 ± 0,48)
Infancia						
4-7 días						
V	23,6-110 (0,75-3,5)	105,8 ± 59,5 (3,2 ± 1,8)	27,0 ± 18,0 (691 ± 461)	262,4 ± 213,4 (9,1 ± 7,4)	34,9 ± 17,2 (1,22 ± 0,6)	33 ± 4 (1,15 ± 0,15)
M	6,3-37,7 (0,2-1,2)	95,8 ± 39,7 (2,9 ± 1,2)	30,0 ± 20,0 (768 ± 512)	288,4 ± 187,5 (10,0 ± 6,5)	33,2 ± 17,2 (1,16 ± 0,6)	13 ± 9 (0,45 ± 0,30)
1-2 meses						
V	2,9-34,6 (0,09-1,1)	201,6 ± 79,3 (6,1 ± 2,4)	13,7 ± 11,0 (351 ± 282)	184,6 ± 138,4 (6,4 ± 4,8)	43,2 ± 12,9 (1,51 ± 0,45)	254 ± 78 (8,81 ± 2,70)
M	1,6-28,3 (0,05-0,9)	105,8 ± 49,6 (3,2 ± 1,5)	10,0 ± 7,8 (256 ± 200)	80,7 ± 46,1 (2,8 ± 1,6)	18,9 ± 6,9 (0,66 ± 0,24)	8,0 ± 3,7 (0,28 ± 0,13)
2-3 meses						
V	-	113 ± 57 (3,4 ± 1,7)	-	-	30,3 ± 12,8 (1,05 ± 0,44)	196 ± 67 (6,78 ± 2,33)
M	-	97 ± 57 (2,9 ± 1,7)	-	-	16,9 ± 4,2 (0,59 ± 0,15)	8,0 ± 3,7 (0,28 ± 0,13)
3-4 meses						
V	-	74 ± 41 (2,2 ± 1,2)	-	-	21,1 ± 15,0 (0,73 ± 0,52)	112 ± 50 (3,87 ± 1,73)
M	-	75 ± 43 (2,3 ± 1,3)	-	-	10,9 ± 4,2 (0,38 ± 0,15)	7,0 ± 3,4 (0,24 ± 0,12)
4-5 meses						
V	2,8-31,4 (0,09-1,0)	52,9 ± 33,0 (1,6 ± 1,0)	5,9 ± 5,6 (151 ± 43)	89,4 ± 75,0 (3,1 ± 2,6)	21,5 ± 14,3 (0,75 ± 0,50)	78 ± 57 (2,70 ± 1,97)
M	3,1-25,2 (0,10-0,8)	52,9 ± 23,1 (1,6 ± 0,7)	7,0 ± 6,3 (179 ± 161)	126,9 ± 83,7 (4,4 ± 2,9)	12,9 ± 7,1 (0,45 ± 0,25)	7,0 ± 3,4 (0,24 ± 0,12)
5-7 meses						
V	Ídem	50 ± 21 (1,5 ± 0,6)	Ídem	Ídem	21,9 ± 7,1 (0,76 ± 0,25)	21,5 ± 15 (0,74 ± 0,52)
M	Ídem	46 ± 24 (1,4 ± 0,7)	Ídem	Ídem	10,0 ± 1,0 (0,35 ± 0,03)	6,4 ± 4,2 (0,22 ± 0,14)

Continúa en la página siguiente

7-9 meses						
V	2,8-15,7 (0,09-0,5)	29,1 ± 20,8 (0,88 ± 0,63)	2,8 ± 2,4 (72 ± 61)	89,4 ± 75,0 (3,1 ± 2,6)	10,9 ± 2,6 (0,38 ± 0,09)	6,9 ± 4,0 (0,24 ± 0,14)
M	3,8-25,2 (0,12-0,8)	60,1 ± 42,0 (1,82 ± 1,27)	3,0 ± 2,9 (77 ± 74)	126,9 ± 83,7 (4,4 ± 2,9)	10,9 ± 1,4 (0,38 ± 0,05)	6,0 ± 3,2 (0,21 ± 0,11)
9-12 meses						
V	5,0-22,0 (0,16-0,7)	28,0 ± 21,8 (0,85 ± 0,66)	2,8 ± 2,4 (72 ± 61)	43,2 ± 40,3 (1,5 ± 1,4)	10,9 ± 5,7 (0,38 ± 0,20)	6,2 ± 4,0 (0,24 ± 0,14)
M	3,5-25,2 (0,11-0,8)	43,0 ± 24,8 (1,3 ± 0,75)	3,0 ± 2,9 (77 ± 74)	77,9 ± 60,6 (2,7 ± 2,1)	10,9 ± 4,3 (0,38 ± 0,15)	6,2 ± 4,0 (0,24 ± 0,14)
Prepubertad						
1-2 años						
V + M	3,1-15,7 (0,1-0,5)	23,1 ± 9,9 (0,7 ± 0,3)	2,3 ± 1,7 (58 ± 43)	25,0 ± 8,6 (0,87 ± 0,3)	10,9 ± 5,7 (0,38 ± 0,20)	6,0 ± 1,4 (0,21 ± 0,05)
3-5 años						
V + M	3,1-15,7 (0,1-0,5)	26,4 ± 9,9 (0,8 ± 0,3)	2,3 ± 1,7 (58 ± 43)	25,0 ± 8,6 (0,87 ± 0,3)	12,0 ± 5,7 (0,42 ± 0,20)	6,3 ± 0,3 (0,22 ± 0,01)
6-8 años						
V + M	3,1-25,2 (0,1-0,8)	33,0 ± 16,5 (1,0 ± 0,5)	15,0 ± 2,4 (384 ± 61)	98,0 ± 37,5 (3,4 ± 1,3)	20,3 ± 11,5 (0,71 ± 0,40)	8,1 ± 0,3 (0,28 ± 0,10)
Estadios Tanner						
1						
V (9-11 años)	< 9,0-31,4 (< 0,3-1,0)	3,3-89,2 (0,1-2,7)	41,5 ± 32,6 (1.062 ± 836)	205,3 ± 49,9 (7,12 ± 1,73)	33,8 ± 17,5 (1,18 ± 0,61)	11,7 ± 4,4 (0,40 ± 0,15)
M (9-11 años)	< 9,0-31,4 (< 0,3-1,0)	3,3-82,6 (0,1-2,5)	43,0 ± 18,8 (1.103 ± 481)	173,0 ± 68,0 (6,0 ± 2,36)	30,9 ± 7,4 (1,08 ± 0,26)	11,0 ± 7,0 (0,38 ± 0,24)
2						
V (11-12 años)	< 9,0-31,4 (< 0,3-1,0)	6,6-115,6 (0,2-3,5)	62,7 ± 40,1 (1.605 ± 1.027)	306,3 ± 91,7 (10,62 ± 3,18)	37,2 ± 16,0 (9,130 ± 0,56)	21,0 ± 6,0 (0,72 ± 0,20)
M (10-11 años)	< 9,0-53,5 (< 0,3-1,7)	9,9-99,1 (0,3-3,0)	48,9 ± 21,9 (1.252 ± 561)	328,5 ± 60,0 (11,39 ± 2,08)	53,3 ± 34,1 (1,86 ± 1,19)	19 ± 5 (0,65 ± 0,17)
3						
V (12-14 años)	< 9,0-47,2 (< 0,3-1,5)	9,9-138,8 (0,3-4,2)	73,4 ± 48,8 (1.879 ± 1.249)	402,3 ± 99,8 (13,95 ± 3,46)	44,1 ± 4,3 (1,54 ± 0,15)	52 ± 25 (1,80 ± 0,86)
M (11-12 años)	< 9,0-449,7 (< 0,3-14,3)	9,3-155,3 (0,3-4,7)	71,3 ± 53,7 (1.826 ± 1.375)	427,1 ± 160,9 (14,81 ± 5,58)	68,7 ± 53,0 (2,40 ± 1,85)	28 ± 9 (0,97 ± 0,31)
4						
V (14-15 años)	< 9,0-106,9 (< 0,3-3,4)	29,7-178,5 (0,9-5,4)	103,0 ± 55,7 (2.638 ± 1.426)	375,5 ± 99,0 (13,02 ± 3,43)	71,3 ± 31,8 (2,49 ± 1,11)	170 ± 78 (5,88 ± 2,70)
M (12-14 años)	9,0-1.299 (0,3-41,3)	16,5-231,3 (0,5-7,0)	86,4 ± 48,3 (2.212 ± 1.237)	490,8 ± 120,0 (17,02 ± 4,16)	81,9 ± 47,2 (2,86 ± 1,65)	48 ± 12 (1,66 ± 0,41)
5						
V (15-16 años)	22,0-81,8 (0,7-2,6)	23,1-175,1 (0,7-5,3)	123,3 ± 48,2 (3.158 ± 1.234)	542,8 ± 112,8 (18,82 ± 3,91)	83,6 ± 28,9 (2,92 ± 1,01)	350 ± 150 (12,11 ± 5,19)
M (14-15 años)	9,0-950,0 (0,3-30,2)	19,8-264,4 (0,6-8,0)	120,4 ± 42,3 (3.083 ± 1.083)	633,9 ± 269,9 (21,98 ± 9,36)	92,2 ± 34,0 (3,22 ± 1,19)	38 ± 3 (1,31 ± 0,10)

Δ₄: androstendiona; DHEA: dehidrospiandrosterona; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; M: mujer; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; P: progesterona; Tt: testosterona total; V: varón.

*Resultados recopilados según:

Forest MG. Physiological changes in circulating androgens. En: Forest MG, editor. *Androgens in Childhood*. Basel: S. Karger; 1989. p. 104-29.

Forest MG. Pruebas de función suprarrenal. En: Ranke MB, editor. *Diagnóstico endocrinológico funcional en niños y adolescentes*. Madrid: Díaz de Santos; 1993. p. 279-308.

Forest MG, Ducharme JR. Gonadotropic and gonadal hormones. En: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, editors. *Pediatric endocrinology*. Baltimore: Lippincott; 1993. p. 100-20.

Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC. Assessment of endocrine functions. En: Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, editors. *Pediatric endocrinology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 658-81.

tisol en orina o sangre tras 2 días de supresión con dexametasona (0,5 mg/6 h) confirma el diagnóstico bioquímico. Los valores de ACTH plasmática permiten diferenciar el origen del hipercorticismo (suprimido o inferior a 10 pg/ml si el origen es suprarrenal, y superior a 20 pg/ml o elevado en el origen hipofisario o ectópico). La prueba de estimulación con corticorelina (CRF) está indicada cuando las concentraciones de ACTH basales están entre 10 y 20 pg/ml¹⁰. La prueba de supresión con dosis altas de dexametasona (2 mg/6 h durante 2 días) confirma la falta de supresión del cortisol (superior al 50% del valor basal) en los tumores suprarrenales¹¹.

El diagnóstico bioquímico diferencial del hipocorticismo en pediatría utiliza también las determinaciones de cortisol sérico basal y en respuesta a una prueba de estimulación con ACTH sintética 1-24 (Synacthen®) así como la de ACTH plasmática, que permite localizar el origen hipotálamo-hipofisario o suprarrenal del déficit¹². La prueba de hipoglucemia insulínica también provoca un aumento de secreción de ACTH y de cortisol, por lo que la determinación de cortisol en esta prueba es un buen indicador de la integridad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

Los déficits enzimáticos de biosíntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides se diagnostican sobre todo en la edad pediátrica. Para ello, y dependiendo de la enzima afectada, se deben medir también algunos de los precursores del cortisol y de la aldosterona, en condiciones basales o en pruebas de estimulación con Synacthen®. En la tabla 3 se muestran los déficit enzimáticos suprarrenales que provocan una hiperplasia

suprarrenal congénita (HSC) y las alteraciones bioquímicas correspondientes. El diagnóstico hormonal de los déficit enzimáticos suprarrenales deberá acompañarse del correspondiente diagnóstico molecular (tabla 3).

El déficit de mineralocorticoides más frecuente en pediatría corresponde a los déficits enzimáticos que afectan a la vía de los mineralocorticoides en la HSC (tabla 3). Las determinaciones de actividad renina plasmática (ARP) y de aldosterona permiten estudiar los estados de hiperaldosteronismo e hiperaldosteronismo, y deben acompañarse de las determinaciones de sodio, potasio y creatinina en suero y orina, pH y bicarbonato^{13,14}. Hay que tener en cuenta el ritmo nictemeral de aldosterona y la variabilidad de ARP en función de la postura corporal, del estrés y de la actividad física. Las pruebas de estimulación indirecta del sistema renina-angiotensina (ortostatismo, prueba de captoril y restricción de sodio) permiten diagnosticar los hiperaldosteronismos primarios, mientras que la estimulación directa con Synacthen® explora los hiperaldosteronismos. La prueba de supresión de aldosterona más utilizada se realiza con dexametasona (2 mg/m²/día durante 1-2 semanas) con determinación de ACTH y aldosterona para el diagnóstico del hiperaldosteronismo suprensible por glucocorticoides (gen híbrido *CYP11B1/CYP11B2*)¹³.

El diagnóstico de tumores productores de aminas biógenas requiere determinaciones de catecolaminas o sus metabolitos, principalmente en orina de 24 h (aunque pueden realizarse en una muestra de orina aislada y expresarse el resultado en relación con la excreción de creatinina). El neuroblastoma es el se-

Tabla 3. Déficits enzimáticos suprarrenales que se acompañan de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Presentación clínica, diagnóstico bioquímico y gen afectado

Tipo de HSC	Signos y síntomas	Datos analíticos	Enzima afectada	Gen (localización)
HSC lipoidea	Crisis de pérdida salina; seudohermafrotismo masculino	Concentración baja de todas las hormonas esteroideas, sin respuesta a ACTH. No hay respuesta a HCG en el varón. ↑ ACTH; ↑ ARP; ↓ Na; ↑ K	StAR P450scc	<i>StAR</i> (8p11.2) <i>CYP11A1</i> (15q23-24)
Déficit de 3 β-hidroxiesteroid deshidrogenasa*	Crisis de pérdida salina; seudohermafrotismo masculino y femenino. Pubarquia temprana	↑↑ Δ5 esteroides (pregnenolona, 17-OH pregnenolona, DHEA) basal y en respuesta a ACTH; ↑ ACTH; ↑ ARP; ↓ Na; ↑ K	3 βHSD (1p13.1)	<i>HSD3B2</i>
Déficit de 21 hidroxilasa*	Crisis de pérdida salina; seudohermafrotismo femenino	↑↑ 17 OH progesterona basal y en respuesta a ACTH; ↑ andrógenos plasmáticos (androstendiona, testosterona); ↑ ACTH; ↑ ARP; ↓ Na; ↑ K	P450 c21	<i>CYP21A2</i> (6p21.3)
Déficit de 11β-hidroxilasa*	Seudohermafrotismo femenino, virilización posnatal en varones y mujeres, hipertensión arterial	↑↑ 11-desoxocortisol y DOCA basal y en respuesta a ACTH; ↑ andrógenos plasmáticos; ↑ ACTH; ↓ ARP; ↑ Na; ↓ K	P450 c11	<i>CYP11B1</i> (8q21)
Déficit de 17 α-hidroxilasa/ 17,20 liasa	Seudohermafrotismo masculino, infantilismo sexual; hipertensión arterial	↑ DOCA, 18 OH DOC y corticosterona; ↓ esteroides 17 αhidroxilados y de andrógenos; escasa respuesta a ACTH y a HCG; ↑ ACTH; ↓ ARP; ↑ Na; ↓ K	P450 c17	<i>CYP17</i> (10q24.3)

ACTH: corticotropina; ARP: actividad renina plasmática; DHEA: dehidroepiandrosterona; DOCA: desoxicorticosterona; HCG: gonadotropina coriónica; K: concentración plasmática de potasio; Na: concentración plasmática de sodio; 18 OH DOC: 18-hidroxicorticosterona; StAR: proteína reguladora rápida de la esteroidogénesis.

*Las formas no clásicas se presentan clínicamente como alteraciones de la pubertad, pubarquia temprana, alteraciones menstruales, hirsutismo, acné, esterilidad y se diagnostican por el aumento del esteroide afectado después de ACTH.

↑: aumentado; ↓: disminuido.

Tabla 4. Mutaciones y duplicaciones monogénicas causantes de anomalías de la diferenciación genital masculina (cariotipo 46,XY)

Gen	OMIM	Diagnóstico	Estudio hormonal
DMRT1/DMRT2	602424/ 604935	PHM (disgenesia testicular)	T ↓* y precursores normales. LH/FSH ↑. MIF/inhibina B ↓
WNT4 (duplicación)	603490	PHM (disgenesia testicular)	T ↓* y precursores normales. LH/FSH ↑. MIF/inhibina B ↓
DAX1 (duplicación)	300473	PHM (disgenesia testicular)	T ↓* y precursores normales. LH/FSH ↑. MIF/inhibina B ↓
WT1	194080	PHM (disgenesia testicular) Síndrome de Denis-Drash (tumor de Wilms) Síndrome de Fraser	T ↓* y precursores normales. LH/FSH ↑. MIF/inhibina B ↓
SOX9	608160	PHM (disgenesia testicular)	T ↓* y precursores normales. LH/FSH ↑. MIF/inhibina B ↓
SF1	184757	PHM	T y precursores ↓*. LH/FSH ↓. MIF/inhibina B ↓
SRY	480000	PHM (disgenesia gonadal pura 46,XY) PHM (disgenesia testicular) Disgenesia gonadal mixta/ hermafroditismo verdadero	T ↓* y precursores normales. LH/FSH ↑. MIF/inhibina B ↓
DHCR7	270400	PHM síndrome de Smith-Lemli-Opitz	T y precursores ↓*. LH ↑. FSH ≈. MIF/inhibina B ≈
AMH	600957	PHM interno (derivados müllerianos) + criptorquidia	T ≈ o ↓* y precursores ≈. LH/FSH ≈ o ↑. MIF ↓. Inhibina B ≈
AMHR	600956	PHM interno (derivados müllerianos) + criptorquidia	T ≈ o ↓* y precursores ≈. LH/FSH ≈ o ↑. MIF ≈. Inhibina B ≈
LHB	152780	PHM por LH anómala	T basal ↓ y precursores normales. Respuesta a hCG ≈. LH ≈ o ↑. FSH ≈. MIF/inhibina B ≈
LHCGR	152790	PHM (aplasia/hipoplasia de células de Leydig)	T ↓* y precursores normales. LH ↑. FSH ≈. MIF/inhibina B ≈
StAR	600617	PHM + HSC lipoidea	T y precursores ↓*. LH ↑. FSH ≈. MIF/inhibina B ≈ Cortisol y precursores suprarrenales ↓ ACTH ↑. ARP ↑
CYP11A1	118485	PHM + HSC lipoidea	T y precursores ↓*. LH ↑. FSH ≈. MIF/inhibina B ≈ Cortisol y precursores suprarrenales ↓. ACTH ↑. ARP ↑
POR	201750	PHM (déficit de P450-óxido-reductasa + síndrome de Antley-Bixler)	Déficit de P450C17 (CYP17) y de P450C21 (CYP21A2)
HSD3B2	201810	PHM + HSC (déficit 3β-hidroxiesteroido deshidrogenasa)	(T + Δ4 + 17OH-P + P) ↓*. (17OH-PREG + PREG + DHEA + DHEA-S) ↑. LH ↑. FSH ≈ Cortisol + mineralocorticoides ↓. ACTH ↑. ARP ↑
CYP17	202110	PHM + HSC (déficit 17α-hidroxilasa)	(T + Δ4 + 17OH-P) ↓*. (P + DHEA + DHEA-S) ↑*. LH ↑. FSH ≈ (cortisol + aldosterona) ↓. (DOCA + desoxicorticosterona) ↑. ACTH ↑. ARP ↓
CYP17	202110	PHM + HSC (déficit 17-20-desmolasa)	(T + Δ4) ↓*. (17OH-P) ≈ /↓*. (P + DHEA + DHEA-S) ↑*. LH ↑. FSH ≈
HSD17B3	605573	PHM (déficit de 17β-hidroxiesteroido deshidrogenasa o 17-cetoreductasa)	(T + E2) ↓*. (Δ4 + E1) ↑*. Otros precursores ≈. Esteroides suprarrenales ≈. LH ↑. FSH ≈ o ↑
SRD5A2	607306	PHM (déficit de 5α-reductasa)	T y precursores ≈ *. DHT y 5 α-androstandiol ↓*
AR	300068	PHM (resistencia a andrógenos completa o parcial)	T ≈ o ↑*. DHT ≈ o ↑*. Precursores ≈

17-OH-P: 17-OH-progesterona; 17-OH-PREG: 17-OH-pregnolona; ACTH: corticotropina; ARP: actividad renina plasmática; DHEA: androstendiona; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; DHT: dihidrotestosterona; DOCA: desoxicorticosterona; FSH: gonadotropinas foliculoestimulantes; hCG: gonadotropina coriónica; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; LH: gonadotropinas luteoestimulantes; MIF: factor inhibidor de los conductores de Müller; OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>); P: progesterona; PHM: pseudohermafroditismo masculino o "anomalía del desarrollo sexual con cariotipo 46,XY"; PREG: pregnenolona; T: testosterona
 *Basales (en el lactante hasta los 3-4 meses, durante la pubertad y en el adulto) y después de una prueba de estimulación con hCG durante la infancia.

≈: normal. ↑: aumentado. ↓: disminuido.

gundo tumor sólido más frecuente en la infancia. Produce fundamentalmente dopamina y su diagnóstico se basa en la determinación en orina de sus metabolitos, el ácido homovanílico y el ácido vanilmandélico¹⁵. También puede ser útil la determinación de enolasa neuronal específica y de cromogranina A en suero, que son marcadores de tumores neuroendocrinos¹⁶. El feocromocitoma es un tumor poco frecuente en la infancia. Puede ser esporádico o formar parte de síndromes familiares, como el MEN IIa, MEN IIb, enfermedad de Von Hippel-Lindau, enfermedad de Von Recklinghausen y síndrome de Sturge-Weber, entre otros. El diagnóstico bioquímico se realiza clásicamente mediante la demostración de una excreción aumentada de catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) o sus metabolitos (metanefrina y normetanefrina) en orina de 24 h. La mayor sensibilidad diagnóstica se obtiene con la medición de la excreción de metanefrinas fraccionadas (sensibilidad: 97% [intervalo de confianza (IC) del 95%, 92-99%]), seguido de la excreción urinaria de catecolaminas (sensibilidad: 86% [IC del 95%, 80-91%]), las metanefrinas totales en orina (sensibilidad: 77% [IC del 95%, 68-85%]), mientras que la determinación de ácido vanilmandélico en orina ofrece la menor sensibilidad (64% [IC del 95%, 55-71%])¹⁷. Recientemente, se ha demostrado que la determinación de metanefrinas libres en plasma es la prueba más sensible para excluir o

confirmar el diagnóstico de feocromocitoma (sensibilidad: 99% [IC del 95%, 96-100%])^{17,18}.

Función gonadal

La ontogenia de la función hipotálamo-hipófiso-gonadal presenta un gran dimorfismo sexual. En la tabla 2 se indica la evolución de las concentraciones séricas de esteroides gónadales y precursores desde el nacimiento hasta la edad adulta en función de los estadios de desarrollo puberal. Las determinaciones basales del principal andrógeno testicular, la testosterona (T) en el varón, y/o de estradiol (E2) en la mujer, se acompañarán de la determinación de las gonadotropinas luteoestimulante (LH) y foliculoestimulante (FSH).

La evaluación de la función testicular durante la infancia y adolescencia puede precisar conocer la capacidad secretora de T, para lo cual es necesario estimular las células de Leydig con gonadotropina coriónica (hCG), a partir de protocolos cortos (3 inyecciones) o largos (hasta 7 inyecciones) con dosis de 500 U (hasta el año de edad) o 1.000 U a días alternos. El test largo permite alcanzar las concentraciones de T normales para el adulto. Para diagnosticar los déficit enzimáticos testiculares que provocan seudohermafroditis-

Tabla 5. Trastornos moleculares asociados a hipogonadismo hipogonadotropo¹⁹

Déficits hormonales pituitarios múltiples	
Gen afectado	Herencia. Déficit hormonales. Fenotipo
<i>PROP1</i> (POU1F1)	Autosómico recesivo. GH, PRL, TSH y LH/FSH (menos frecuentemente déficit de ACTH de inicio tardío)
<i>HESX1</i> (RPX)	Autosómico recesivo y mutaciones heterocigotas. Déficit hipofisario múltiple y diabetes insípida, menos frecuentemente déficit de LH y FSH. Displasia septoóptica
<i>LHX3</i>	Autosómico recesivo. GH, PRL, TSH, FSH/LH. Espina cervical rígida
<i>PHF6</i>	Ligado a X. GH, TSH, ACTH, LH/FSH. Síndrome Borjeson-Lehmann: retraso mental
Hipogonadismo hipogonadotropo aislado	
Gen afectado	Herencia. Fenotipo
<i>KAL1</i>	Síndrome de Kallmann ligado a X. Anosmia/hiposmia, agenesia renal
<i>FGFR1</i> (fibroblast growth factor receptor 1) <i>KAL2</i>	Síndrome de Kallmann autosómico dominante. Anosmia/hiposmia, paladar hendido
<i>GnRHR</i> (receptor del GnRH; receptor acoplado a proteína G)	Autosómico recesivo
<i>GPR54</i> (receptor derivado del péptido Kiss1, GPR54)	Autosómico recesivo
<i>SNRPN</i> (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide SmN)	Síndrome de Prader-Willi
Fallo en la función paterna de la región 15q11-q13 o disomía materna uniparental	Obesidad
<i>LEP</i> (leptina)	Autosómico recesivo. Obesidad
<i>LEPR</i> (leptin receptor)	Autosómico recesivo. Obesidad
<i>DAX 1</i> (dosage-sensitive sex reversal-adrenal hyperplasia congenita critical region on the X chromosome)	Recesiva ligada a X. Hipoplasia adrenal

ACTH: corticotropina; FSH: gonadotropina foliculoestimulante; GH: hormona del crecimiento; LH: gonadotropina luteoestimulante; PRL: prolactina; TSH: hormona tiroestimulante.

mo masculino, es necesario medir en los sueros del test de hCG la T y la dihidrotestosterona (DHT) y algunos de los precursores, dependiendo del déficit sospechado (androstendiona Δ_4 , 17-OH-progesterona, progesterona [P], 17-OH-pregnolona y DHEA) (tabla 4). El diagnóstico hormonal de las anomalías de la diferenciación genital masculina deberá acompañarse del estudio del gen candidato correspondiente (tabla 4).

La determinación de las concentraciones séricas del factor inhibidor de los conductos de Müller (MIF) permite, en el recién nacido, lactante y antes de la pubertad, detectar la presencia de células de Sertoli funcionales. A partir la pubertad, la medición de inhibina B en suero refleja la funcionalidad de las células de Sertoli⁹.

En el recién nacido y lactante masculino, es posible orientar el diagnóstico hormonal de déficit de gonadotropinas mediante la determinación de gonadotropinas LH y FSH y T basales que podrán orientar hacia el estudio de un gen candidato (tabla 5)¹⁹. Después de este período, la evaluación de la secreción de gonadotropinas requiere estimular su secreción con gonadorelina (GnRH) o sus análogos. Los análogos (acetato de leuprolerina, nafarelin, etc.) estimulan con mayor potencia que el GnRH nativo, el eje hipófiso-gonadal, tanto para el diagnóstico de la pubertad temprana como de la pubertad retardada. En el test con acetato de leuprolerina (test de Procrin®)²⁰ hay una falta de respuesta de gonadotropinas (a las 3 h) y de esteroides gonadales (a las 24 h) en el déficit de gonadotropinas. En la pubertad evolutiva o en la pubertad temprana central, la respuesta de LH superior a 8 U/l se acompaña de una respuesta gonadal con aumento de T en el varón ($> 90,7$ ng/dl) o de E2 en la mujer ($> 40,8$ pg/ml).

La evaluación de la función ovárica requiere la determinación de concentraciones séricas basales de las gonadotropinas (LH y FSH) y de los principales esteroides producidos por el ovario (E2 y P). Las concentraciones de E2 son muy bajas durante la infancia, aunque los métodos ultrasensibles actuales permiten detectar pequeñas variaciones al inicio de la pubertad. La estimulación ovárica con análogos del GnRH (test de Procrin®) con determinación de las concentraciones séricas de 17 hidroxiprogesterona a las 24 h, permite poner de manifiesto un aumento de la actividad 17,20-lisasa característica del hiperandrogenismo ovárico funcional (17 hidroxiprogesterona a las 24 h > 160 ng/dl), que es la causa más frecuente de exceso de andrógenos en la adolescencia²¹.

Conclusión

El diagnóstico y el seguimiento del tratamiento de la mayor parte de endocrinopatías de manifestación pediátrica precisan, entre otras exploraciones, del análisis de hormonas en líquidos biológicos, generalmente sangre u orina en algunas ocasiones. A menudo no son suficientes las determinaciones en condiciones basales y es necesario realizar pruebas funcionales de estimulación o de supresión de la secreción hormonal. Tanto por la diversidad de hormonas, como por las condiciones de obtención y preparación de las muestras a valorar en el laboratorio, como por la interpretación de los resultados en función de los valores de normalidad, debe haber una colab-

oración estrecha entre la clínica y el laboratorio. Muchas endocrinopatías pediátricas son enfermedades de causa genética (muchas monogénicas), por lo que la combinación de los datos clínicos y hormonales puede, en muchas ocasiones, orientar hacia el estudio de un gen candidato, y así conseguir el diagnóstico molecular.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

- Ellis A, Seth J, Al-Sadie R, et al. An audit of the laboratory interpretation of growth hormone response to insulin-induced hypoglycaemia in the assessment of short stature in children. *Ann Clin Biochem*. 2003;40:239-43.
- Frasier SD. Editorial: the diagnosis and treatment of childhood and adolescent growth hormone deficiency-consensus or confusion? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:398-9.
- Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3990-3.
- Ranke MB, Orskov H, Bristow AF, et al. Consensus on how to measure growth hormone in serum. *Horm Res*. 1999;51 Suppl 1:27-9.
- Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:11-31.
- Salvatori R. Growth hormone and IGF-1. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004;5:15-23.
- Audi L, Esteban C, Carrascosa A, Espadaler R, Perez-Arroyo A, Arjona R, et al. Exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism (d3/f1-GHR) genotype frequencies in Spanish short small-for-gestational-age (SGA) children and adolescents (n = 247) and in an adult control population (n = 289) show increased f1/f1 in short SGA. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:5038-43.
- Esteban C, Audi L, Carrascosa A, Fernández-Cancio M, Pérez-Arroyo A, Ulied A, et al. Human growth hormone (GH1) gene polymorphism map in a normal-statured adult population. *Clin Endocrinol*. 2007;66:258-68.
- Audi L, Granada ML. Valores de referencia en endocrinología pediátrica. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica*. 3.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 1381-448.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5593-602.
- Savage MO, Lienhardt A, Lebrethon MC, Johnston LB, Huebner A, Grossman AB, et al. Cushing's disease in childhood: presentation, investigation, treatment and long-term outcome. *Horm Res*. 2001;55 Suppl 1:24-30.
- Argente J, Carrascosa A, Gracia R, et al. Pruebas funcionales en endocrinología pediátrica. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lecuano A, Gracia Bouthefir R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 2.^a ed. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1395-439.
- Audi Parera L, Granada Ybñen ML. Métodos de exploración de la función suprarrenal. En: Diéguez C, Yturriaga R, editores. *Actualizaciones en endocrinología 6. Glándulas suprarrenales*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1999. p. 47-88.
- Botey A. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Su utilidad clínica. *Endocrinol Nutr*. 2005;53:270-8.
- Candito M, Billaud E, Chauffert M, Cottet-Emard JM, Desmoulin D, Garnier JP, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and neuroblastomas. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2002;60:15-36.
- Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 1998;78:1102-7.
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002;287:1427-34.
- Weise M, Merke DP, Pacak K, et al. Utility of plasma free metanephrenes for detecting childhood pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1955-60.
- Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3122-7.
- Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Virdis R, Gussinyé M, Carrascosa A, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:30-5.
- Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Gussinyé M, Saenger P, et al. Source localization of androgen excess in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1778-84.

Bibliografía recomendada

Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3.

Este es el último consenso publicado sobre el diagnóstico y el tratamiento de los estados de deficiencia de la hormona de crecimiento (GH) durante la infancia y la adolescencia. En cuanto al diagnóstico bioquímico-hormonal, ofrece criterios asumibles, dadas la sensibilidad y la especificidad limitadas de los parámetros de que disponemos. Entre las páginas 3.991-2 discute los problemas derivados de los ensayos utilizados para las determinaciones de GH y del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1), de las pruebas de estimulación de la secreción de GH y de las mediciones de IGF-1 y de la proteína transportadora de IGF tipo 3, de la falta de consenso sobre la necesidad de impregnar con esteroides sexuales, de la exploración del neonato, de la exploración de la secreción espontánea de GH, de las pruebas de generación de IGF-1 y, finalmente, del protocolo a seguir.

Audí L, Granada ML. Valores de referencia en endocrinología pediátrica. En: Pombo M, editor. Tratado de endocrinología pediátrica. 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p. 1381-448.

Este capítulo de la 3.ª edición del manual de endocrinología pediátrica referenciado aporta información detallada sobre los valores de referencia publicados en la literatura médica para los diferentes parámetros bioquímicos utilizados en la exploración diagnóstica de las enfermedades endocrinas de la infancia y la adolescencia.

Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F. Pruebas funcionales en endocrinología pediátrica. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, editores. Tratado de endocrinología pediátrica. 2.ª ed. Barcelona: Doina; 2000. p. 1395-439.

Este capítulo de la 2.ª edición del manual de endocrinología pediátrica referenciado aporta información detallada sobre las pruebas funcionales utilizadas para explorar los diferentes ejes endocrinos durante la infancia y adolescencia, sus indicaciones y la interpretación diagnóstica de los resultados obtenibles.

Audí L, Granada ML. Gónadas: regulación de la biosíntesis esteroidea y de la gametogénesis. Métodos de exploración. En: Pombo M, editor. Tratado de endocrinología pediátrica. 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p. 681-718.

En este capítulo de la 3.ª edición del manual de endocrinología pediátrica referenciado se revisa la fisiología (desarrollo, regulación y funciones) de las gónadas masculinas (testículo) y femeninas (ovario), así como la exploración clínica y bioquímica de estas funciones según la edad.

Audí L, Torán N, Martínez-Mora J. Anomalías de la diferenciación sexual. En: Pombo M, editor. Tratado de endocrinología pediátrica. 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p. 835-79.

En este capítulo de la 3.ª edición del manual de endocrinología pediátrica referenciado se revisa la fisiopatología, la exploración y el diagnóstico de las anomalías de la diferenciación sexual, excepto la hiperplasia suprarrenal congénita.