

nilcetonuria. En 1981 se asoció el cribado del hipotiroidismo congénito. Después de su utilización, las fichas con los datos personales y las muestras de sangre se almacenan durante un período máximo de 15 años. Desde el inicio del cribado hasta finales de 2004 fueron estudiados 2.449.743 recién nacidos y se encontraron 766 casos de hipotiroidismo congénito (frecuencia de un caso por cada 3.198 recién nacidos)².

Nuestro caso clínico es el de una adolescente mujer, que hoy día tiene 16 años de edad, remitida a la consulta de endocrinología pediátrica a los 8 años debido a su baja estatura. Se trataba de una niña entregada a los cuidados de una institución social y, por tanto, se desconocían los antecedentes personales y familiares, incluyendo los datos antropométricos en el momento del nacimiento y la altura de los padres.

En el examen objetivo se observaba a una niña prepúber, apática, con voz ronca, una estatura de 98 cm (< P 0,1; *standard deviation score* [SDS] o puntuación z: -4,45) y peso de 17,8 kg (muy por debajo del percentil 3). Presentaba facies grosera, labios gruesos y nariz ancha. Tenía un cuello corto y espeso, miembros cortos, manos anchas con dedos cortos y rodillas varas.

El estudio analítico efectuado reveló hipotiroidismo primario (T_4 libre 0,32 ng/dl y TSH 224 μ U/ml). Los anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina fueron negativos. En la radiografía de la mano y de la muñeca se observó una edad ósea de 2,5 años. En la ecografía tiroidea no fue posible visualizar tejido tiroideo. La realización de gammagrafía con tecnecio (99m Tc) confirmó la presencia de tejido tiroideo ectópico en la proyección sublingual e inexistencia de tiroides en el lugar apropiado. El cariotipo fue 46,XX.

Se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Se verificó una mejoría clínica significativa con aceleración del crecimiento. Diecisiete meses después del inicio del tratamiento presentaba una velocidad de crecimiento de 8,4 cm/año (> P 99 SDS 4,0) y una edad ósea de 6 años y 6 meses (edad cronológica: 9 años y 9 meses). El desarrollo puberal se inició a los 12,5 años.

Actualmente presenta una estatura de 151,5 cm (P 4 SDS -1,8), un estadio puberal IV y una edad ósea de 13 años y 6 meses (edad cronológica de 16 años y 2 meses). La evaluación cognitiva reveló un rendimiento intelectual "inferior". Con todo, las dificultades encontradas están más relacionadas con la falta de madurez en términos emocionales que con las limitaciones cognitivas.

Dependiendo del volumen glandular funcional y de la cantidad de hormona tiroidea producida, los signos y los síntomas de hipotiroidismo asociados con la presencia de una tiroidea ectópica pueden ser sutiles y el diagnóstico puede retrasarse³.

Dicho retraso en diagnóstico, el tratamiento inadecuado o el incumplimiento terapéutico en los primeros 2-3 años de vida producen grados variables de lesión cerebral. Cuando el inicio del hipotiroidismo se produce después de los 2 años de edad, el pronóstico del desarrollo psicomotor es francamente mejor^{1,4}.

Actualmente se sabe que la baja estatura puede prevenirse si el tratamiento de sustitución con L-tiroxina se inicia precozmente^{5,6}. Boersma et al⁷ postulan tres hipótesis para explicar la incapacidad para alcanzar la recuperación completa de estos pacientes: el hipotiroidismo disminuye de forma directa el potencial de crecimiento; la sobredosis de levotiroxina estimula de forma excesiva la maduración ósea, y el desarrollo de la pubertad durante la fase de recuperación puede limitar el tiempo disponible para el crecimiento. Los esteroides sexuales probablemente inducen una aceleración desproporcionada de la maduración ósea frente al crecimiento lineal, que resulta en la fusión epifisaria precoz antes de que ocurra la recuperación del potencial de crecimiento.

A pesar de las graves repercusiones en relación con la estatura, aparentemente nuestra paciente mantuvo la función tiroidea normal hasta los 2-3 años de edad. Para apoyar esta hipótesis nos basamos en la recuperación del desarrollo cognitivo para valores prácticamente normales tras el inicio del tratamiento sustitutivo. ¿Puede ser que el diagnóstico precoz se efectuara? y, si se realizó, ¿sería normal? En el momento en el que esta niña nació sólo están registrados en el Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães (IGM) los casos positivos de hipotiroidismo crónico, lo que nos permite inferir que no lo realizó o que el resultado fue normal. ¿Puede ser que ocurriera una recuperación del potencial de crecimiento, basado en el alcance de la estatura esperada? A pesar de verificarse una mejoría significativa de la estatura después del inicio del tratamiento, como no se conocen las estaturas de sus padres no puede evaluarse si se produjo una recuperación del potencial de crecimiento.

A.R. Araújo^a, T. Borges^b y H. Cardoso^c

^aServicio de Pediatría. Centro Hospitalar do Alto Minho, S.A. Viana do Castelo. Servicios de ^bPediatría y ^cEndocrinología. Hospital Geral de Santo António. Oporto. Portugal.

Correspondencia: Dra. A.R. Araújo. Servicio de Pediatría. Centro Hospitalar do Alto Minho. Viana do Castelo. Estrada de Santa Luzia. 4901-858 Viana do Castelo. Portugal. Correo electrónico: arita_araujo@netcabo.pt

BIBLIOGRAFÍA

- Behrman R, Kliegman R, Jenson H, Nelson. Tratado de Pediatría. 16.^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora; 2002. p. 1670.
- Osório R. Relatório de Actividades do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Porto: Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães; 2004. Disponible en: <http://www.diagnosticoprecoce.org/>
- Hod N, Mindlin L, Cohenpour M, Horne T. Double ectopic thyroid. *Pediatr Radiol.* 2002;32:859-61.
- Touati G, Léger J, Toubanc J, Farriaux J, Stuckens C, Ponte C, et al. A thyroxine dosage of 8 μ g/kg per day is appropriate for the initial treatment of the majority of infants with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr.* 1997;156:94-8.
- Aronson R, Ehrlich R, Bailey J, Rovet J. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr.* 1990;116:33-6.
- Grant D. Growth in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child.* 1994;70:464-8.
- Boersma B, Otten B, Stoeltinga G, Wit J. Catch-up growth after prolonged hypothyroidism. *Eur J Pediatr.* 1996;155:362-7.

Hipertiroidismo transitorio tras la curación de una enfermedad de Cushing

Sr. Editor:

El síndrome de Cushing es raro en niños. En algunas series pediátricas¹ no se encontraron diferencias en la distribución por

sexos ni en la gravedad del hipercortisolismo, aunque en un estudio reciente se observa un predominio en varones en la edad prepuberal². La coincidencia de un hipertirodismo tras la cura del hipercortisolismo, como en nuestro caso, es extraordinariamente infrecuente y nos hace realizar una especulación fisiopatológica de la relación causal.

Presentamos el caso de un paciente varón de 12 años y 7 meses remitido por su pediatra por obesidad desde hace 3 años y escasa velocidad de crecimiento. En los antecedentes personales constaba una amigdalectomía con 3 años, y una intervención de colesteatoma a los 7 años. Entre los antecedentes familiares consta que su madre era obesa e hipertensa.

En la exploración clínica inicial se observaron un peso de 81,5 kg, talla de 145 cm (-0,75 SDS), índice de masa corporal (IMC) de 38,7 (6,88 SDS) y presión arterial de 115/80 mmHg. Presentaba obesidad generalizada de predominio troncular, acumulación grasa cervical y dorsal alta, acantosis *nigricans* en axilas y lipomastia (fig. 1). Tenía testes en escroto prepuberales (3 ml) y pubarquia III. No presentaba bocio.

Las pruebas complementarias en ese momento demostraron una hiperinsulinemia (18,5 μ U/ml) con glucemia normal e índice HOMA de 4,02 (normal, inferior a 3,6). Los lípidos y las hormonas tiroideas fueron normales, así como las gonadotropinas y la testosterona (prepuberales). Se observó una discreta elevación del cortisol basal: 284 ng/ml (110-225 ng/ml).

A los 6 meses había ganado peso (89,2 kg) y la velocidad de crecimiento era nula. Los estudios del eje adrenal demostraron un cortisol libre urinario elevado (CLU): 131,8 μ g/24 h (60 μ g/m²/24 h), con discreta elevación de los valores de ACTH: 97 pg/ml (20-72 pg/ml) y cortisol normal (179 ng/ml). Los andrógenos adrenales y mineralocorticoides fueron normales. En las pruebas de imagen la ecografía suprarrenal fue normal y en



Figura 1. Obesidad y aspecto fenotípico del paciente.

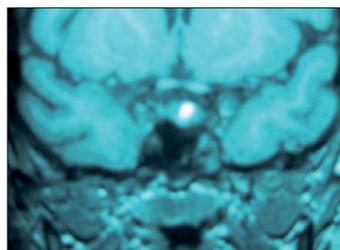


Figura 2. Imagen del adenoma en corte sagital de la resonancia magnética.

la resonancia magnética (RM) de hipófisis con contraste se observó un microadenoma hipofisario (fig. 2).

Ante estos resultados se efectuaron una serie de pruebas dinámicas: tests de supresión corto con 1 mg de dexametasona: ACTH, 69 pg/ml; cortisol, 164 ng/ml; CLU, 81 μ g/24 h; test de supresión largo con 2 mg de dexametasona durante 3 días: ACTH, 97 pg/ml; cortisol, 144 ng/ml; CLU, 81 μ g/24 h; con 8 mg de dexametasona durante 3 días: ACTH, 54 pg/ml; cortisol, 93 ng/ml; CLU, 6,5 μ g/24 h. Estos resultados confirmaron el diagnóstico de síndrome de Cushing dependiente de ACTH de origen hipofisario y se comenzó el tratamiento con ketoconazol, hasta la intervención quirúrgica transesfenoidal del adenoma. Los resultados de anatomía patológica fueron adenoma productor de ACTH.

Tras la intervención se mantuvo un tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, y se normalizaron los valores hormonales: ACTH, 19 pg/ml; cortisol, 35 ng/ml; CLU, 12 μ g/24 h.

A los 4 meses de la cirugía consultó por palpitations y nerviosismo. En la exploración física se observó una pérdida de peso (77,4 kg) con talla de 148,2 cm (6,46 *standard deviation score* [SDS] o puntuación z), taquicardia de 100 lat./min, sin bocio ni nódulos tiroideos. Pruebas complementarias: TSH: 0,00 μ U/ml; T₄L: 33,9 pmol/l; T₃L: 13,52 pmol/l; anticuerpos antirreceptor de TSH y antiperoxidasa, negativos; ecografía tiroidea, tiroides de morfología y tamaño normal, sin nódulos. Se inició tratamiento con antitiroideos de síntesis durante 1 año con suspensión tras función tiroidea normal. Con anterioridad se había retirado la hidrocortisona tras la comprobación de una función suprarrenal normal.

En niños con escasa o nula velocidad de crecimiento, en especial en los que presentan obesidad o sobrepeso, es necesario descartar la existencia de un hipercortisolismo. El diagnóstico etiológico requiere determinaciones basales y pruebas dinámicas³. Entre las pruebas de imagen, la RM con contraste es el procedimiento más útil⁴. El tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal (CTE), con la cual se obtiene un porcentaje de curaciones del 70-90% para los microadenomas y de menos del 60% para los macroadenomas⁵.

El síndrome de Cushing endógeno, así como la administración exógena de glucocorticoides, pueden alterar el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. En adultos, la TRH se altera y la secreción pulsátil y nocturna de TSH se suprime en pacientes con enfermedad de Cushing⁶ y también tras la administración de glucocorticoides en voluntarios sanos y después de la infusión de hidrocortisona⁷; tras la resolución del hipercortisolismo puede aparecer o empeorar una enfermedad tiroidea autoinmune⁸.

En un trabajo reciente⁹ se encontró una mayor prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune, mayores tasas de hipotiroidismo subclínico y bocio en pacientes curados de un hipercortisolismo endógeno. Nuestro paciente desarrolló un hipertirodismo primario con anticuerpos antirreceptor de TSH y anti-TPO negativos que no se positivizaron, por lo que es difícil establecer el origen de aquél, aunque creemos que puede tratarse de una forma de enfermedad autoinmune para la que no existe detección analítica, posiblemente por el método empleado¹⁰.

A pesar de la rareza de la enfermedad de Cushing en niños prepúberes, la aparición de una alteración tiroidea de probable origen autoinmune nos hace recomendar la realización de pruebas hormonales tiroideas tras el tratamiento de un hipercortisolismo de cualquier origen.

**C. López Tinoco^a, A. del Pino de la Fuente^b
y J.P. López-Siguero^b**

^aServicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Puerta del Mar. Cádiz.

^bServicio de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Materno-Infantil. Complejo
Hospitalario Carlos Haya. Málaga. España.

Correspondencia: Dr. J.P. López-Siguero.
Servicio de Endocrinología Pediátrica (consulta n.º 15).
Hospital Materno-Infantil.
Avda. Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga. España.
Correo electrónico: jpedro.lopez.sspa@juntadeandalucia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Devoe D, Miller WL, Conte F, Kaplan SL, Grumbach MM, Rosenthal FM. Long term outcome in children and adolescents after transphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3196-202.
2. Storr HL, Isidori AM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB, Savage MO. Prepubertal Cushing's disease is more common in males, but there is no increase in severity at diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3818-20.
3. James W, Findling, Hersel R. Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3746-53.
4. Escourolle H, Abecassis JP, Bertagna X, Guilhaume B, Pariente D, Derome P. Comparison of computerized tomography and magnetic resonance imaging for the examination of the pituitary gland in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol.* 1993;39:307.
5. Shimom I, Ram Z, Cohen ZR, Hadani M. Tssphenoidal surgery for Cushing's disease: Endocrinological follow-up monitoring of 82 patients. *Neurosurgery.* 2002;51:57-61.
6. Bartalena L, Martino E, Petrini F, Velluci F, Loviselli A, Grasso L. The nocturnal serum thyrotropin surge is abolished in patients with adrenocorticotropin (ACTH)-dependent or ACTH-independent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:1195-9.
7. Samuels M, McDaniel P. Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: A clinical research center study. *J Endocrinol Metab.* 1997;82:3700-4.
8. Colombo P, Passini E, Re T, Ambrosi B. Autoimmune thyroid disease after successful treatment of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 1994;17:289-90.
9. Niepomniszcze H, Pitoia F, Katz SB, Chervin R, Bruno OD. Primary thyroid disorders in endogenous Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:305-11.
10. Paunkovic J, Paunkovic N. Does antibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnostic. *Horm Metab Res.* 2006;38:53-6.

Enfermedad neumocócica invasiva neonatal tardía

Sr. Editor:

Streptococcus pneumoniae es una causa poco frecuente de sepsis neonatal (1-10%)¹. La vía de transmisión en el recién nacido puede ser respiratoria o intraparto a partir de una coloni-

zación vaginal materna. Ésta puede dar lugar a una enfermedad, tanto en el neonato como en la madre. Presentamos un caso clínico de sepsis neonatal tardía con meningitis asociado a enfermedad invasiva materna simultánea por neumococo serotipo 3.

Recién nacido varón de 30 días de vida que fue ingresado en urgencias por fiebre (temperatura axilar de 39 °C) y rechazo del alimento de pocas horas de evolución. La madre tenía 40 años de edad. El niño corresponde a una primera gestación de 39 semanas de duración bien controlada. Los cultivos vaginal y rectal fueron negativos para *Streptococcus agalactiae*. Rotura espontánea de membranas con aguas claras 6 h antes del expulsivo. Parto eutócico con Apgar 9 al minuto de vida y peso al nacimiento de 3.500 g. En la exploración física al ingreso el paciente presenta temperatura axilar de 39,4 °C, taquicardia (180 lat./min), taquipnea (60 resp./min) y presión arterial de 80/40 mmHg. En la exploración neurológica destacan hipotonía e hipoactividad con fontanela normotensa. Se practica analítica general con 17×10^9 leucocitos/l (59% neutrófilos, 7% segmentados, 31% linfocitos, 3% monocitos) y proteína C reactiva de 3,28 mg/dl. El líquido cefalorraquídeo tiene un aspecto turbio con 422 leucocitos/ μ l (79% neutrófilos, 21% linfocitos), glucosa 72 mg/dl y proteínas 51 mg/dl. El hemocultivo y el cultivo de líquido cefalorraquídeo fueron positivos para *S. pneumoniae* serotipo 3 sensible a penicilina. Se realiza tratamiento antibiótico con cefotaxima intravenosa a 300 mg/kg/día durante 14 días. El examen neurológico en el momento del alta, que incluyó potenciales evocados auditivos, electroencefalograma y TC craneal, fue normal. La exploración del paciente al año de edad es normal.

Simultáneamente, la madre ingresa por presentar fiebre, loquios malolientes y dolor abdominal. La paciente es diagnosticada de endometritis con peritonitis secundaria. Se realizan limpieza quirúrgica y tratamiento antibiótico. A pesar de ello se observa progresión de la infección con desarrollo de shock séptico, por lo que debe ser ingresada en la unidad de cuidados intensivos y se le realiza una segunda intervención en la que se llevan a cabo histerectomía y anexectomía bilateral con buena evolución posterior. Los cultivos genitales fueron positivos para *S. pneumoniae* serotipo 3 sensible a penicilina. La exploración de la paciente 1 año después es normal.

S. pneumoniae es un microorganismo poco frecuente como causa de sepsis neonatal. Al igual que sucede con la infección por *S. agalactiae* en el neonato, se describen dos formas de enfermedad invasiva: precoz y tardía^{1,2}. La forma precoz ocurre en los primeros 3 días de vida¹. La forma tardía se presenta en general entre la segunda y la cuarta semanas, sin factores de riesgo conocidos^{1,2}. En España se han publicado 15 casos de enfermedad neumocócica neonatal de los cuales 14 se habían manifestado precozmente³⁻⁵ y sólo uno era tardío⁵. Sin embargo, datos recientes parecen indicar un aumento de los casos de aparición tardía¹.

S. pneumoniae no forma parte de la flora vaginal habitual y se estima que la incidencia de colonización en gestantes es del 0,03-0,75%⁶. *S. pneumoniae* da lugar a enfermedad genital localizada que puede progresar a bacteriemia con diseminación de la infección a otros órganos. En una revisión de la bibliografía médica se recogen 23 casos de sepsis neonatal precoz y enfermedad materna concomitante⁷. Según estos datos, nuestra observación es el primer caso de sepsis neonatal tardía por *S. pneumoniae* con enfermedad neumocócica materna simultánea, que podría ser de transmisión vertical a partir de una endometritis puerperal.