**Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica**
Sección de la Asociación Española de Pediatría

# Hipocrecimiento

5.º Curso de

**Formación de Postgrado**

Palma de Mallorca, 1999

Primera edición, 1999
Reservados todos los derechos.
Queda hecho el depósito que marca la ley.

Quedan rigurosamente prohibidos,
sin la autorización escrita de los titulares del «Copyright»,
bajo las sanciones establecidas en las leyes,
la reproducción total o parcial de esta obra
por cualquier medio o procedimiento,
comprendidos la reprografía y el tratamiento informático,
y la distribución de ejemplares de ella
mediante alquiler o préstamo públicos.

ISBN: 84-922515-9-X
Depósito legal: B.-34.600/99
© Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
© de impresión J & C, S.L. - Aribau, 146, pral., 2.ª - 08036 Barcelona

Composición y compaginación: Grafic 5, S. L. - Santiago Rusiñol, 23 - 08031 Barcelona
Impresión: Trajecte S. A. - Amor, 3 - 08035 Barcelona

## JUNTA DIRECTIVA SEEP

**Dr. Ricardo Gracia Bouthelier**
(Presidente)
**Dra. M.ª José López García**
(Secretaria)
**Dr. Ramón Cañete Estrada**
(Vocal Tesorero)
**Dr. Miquel Gussinyé Canadell**
(Vocal)
**Dr. J. Ignacio Labarta Aizpún**
(Vocal)
**Dr. M. Francisco Rivas Crespo**
(Vocal)

## COMITÉ ORGANIZADOR

**Dr. Juan Ferragut Martí**

**Dra. Maria Caimari Jaume**

**Dr. Mario Riol Diego**

## COORDINADOR V CURSO

**Dr. M. Francisco Rivas Crespo**

# PROGRAMA DEL CURSO

**1.ª Mesa** **Moderador:** ***Dr. M. Hernández***

**SEMIOLOGÍA CLÍNICA DEL CRECIMIENTO**
Ponente: *Dr. R. Yturriaga*

**EVALUACIÓN DE LA MADURACIÓN ÓSEA Y PRONÓSTICO DE TALLA FINAL**
Ponente: *Dra. B. Sobradillo*

**ESTUDIOS ANALÍTICOS Y DE IMAGEN EN LOS DÉFICIT DE CRECIMIENTO**
Ponente: *Dra. M. D. Rodríguez-Arnao*

**PRESENTACIÓN CASOS CLÍNICOS**

**2.ª Mesa** **Moderador:** ***Dr. M. Pombo***

**GENÉTICA Y MEDIADORES BIOLÓGICOS DEL CRECIMIENTO**
Ponente: *Dr. J. Argente*

**EL HUESO, EFECTO DEL CRECIMIENTO. HIPOCRECIMIENTO POR ANOMALÍAS ÓSEAS**
Ponente: *Dr. M. Bueno*

**HIPOCRECIMIENTO POR DÉFICIT DE GH O DE SUS MEDIADORES**
Ponente: *Dr. A. Ferrández*

**PRESENTACIÓN CASOS CLÍNICOS**

**3.ª Mesa** **Moderador: *Dr. Ricardo Gracia***

**HIPOCRECIMIENTO DE ORIGEN PSICOLÓGICO**
Ponente: *Dr. J. M. Fernández*

**HIPOCRECIMIENTO DE ORIGEN CROMOSÓMICO Y SINDRÓMICO**
Ponente: *Dr. J. P. López-Siguero*

**RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO**
Ponente: *Dr. E. Vicens-Calvet*

**VARIANTES NORMALES DE TALLA BAJA**
Ponente: *Dr. J. Garagorri*

**RETRASO DE CRECIMIENTO Y ENFERMEDAD CRÓNICA**
Ponente: *Dr. J. C. Del Valle*

**PRESENTACIÓN CASOS CLÍNICOS**

# PROFESORADO

**Dr. Jesús Argente Oliver**
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital del Niño Jesús. Madrid

**Dr. Manuel Bueno Sánchez**
Servicio de Pediatría
Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza

**Dr. Jorge C. Del Valle Núñez**
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

**Dr. Ángel Ferrández Longás**
Servicio de Pediatría y Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Miguel Servet. Zaragoza

**Dr. Juan M. Fernández García**
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Clínico San Cecilio. Granada

**Dr. Jesús M.ª Garagorri Otero**
Sección de Endocrinología Pediátrica
Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza

**Dr. Ricardo Gracia Bouthelier**
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil La Paz. Madrid

**Dr. Manuel Hernández Hernández**
Servicio de Pediatría
Hospital del Niño Jesús. Madrid

**Dr. Juan P. López Siguero**
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Materno Infantil Carlos Haya. Málaga

**Dr. Manuel Pombo Arias**
Servicio de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia
Hospital Xeral de Galicia. Santiago de Compostela

**Dra. M.ª Dolores Rodríguez-Arnao**
Unidad de Metabolismo y Desarrollo
Hospital Gregorio Marañón. Madrid

**Dra. Begoña Sobradillo Ruiz**
Sección de Endocrinología Pediátrica
Hospital Basurto. Bilbao

**Dr. Rafael Yturriaga Martarranz**
Servicio de Pediatría
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

**Dr. Enric Vicens Calvet**
Sección de Endocrinología Pediátrica
Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona

# Hipocrecimiento

## Formación de Postgrado

# ÍNDICE

Presentación (Dr. M. F. Rivas Crespo) ..... XI

Introducción (Dr. R. Gracia Bouthelier)..... XV

1. Semiología clínica del crecimiento (Dr. R. Yturriaga Martarranz) .. 3

2. Evaluación de la maduración ósea y pronóstico de talla final (Dra. B. Sobradillo Ruiz) ..... 11

3. Estudios analíticos y de imagen en los déficit de crecimiento (Dra. M. D. Rodríguez-Arnao, J. Rodríguez-Arnao) ..... 23

4. Genética y mediadores biológicos del crecimiento (Dr. J. Argente Oliver) ..... 49

5. El hueso, efecto del crecimiento. Hipocrecimiento por anomalías óseas (Dr. M. Bueno Sánchez) ..... 67

6. Hipocrecimiento por déficit de GH o de sus mediadores (Dr. A. Ferrández Longás) ..... 99

7. Hipocrecimiento de origen psicológico (Dr. J. M. Fernández García) ..... 113

8. Hipocrecimiento de origen cromosómico y sindrómico (Dr. J. P. López Siguero) ..... 125

9. Retraso de crecimiento intrauterino (Dr. E. Vicens Calvet) ..... 135

10. Variantes normales de talla baja (Dr. J. Garagorri Otero) ..... 143

11. Retraso de crecimiento y enfermedad crónica (Dr. J. C. Del Valle Nuñez, Dr. A. L. Gómez Gila) ..... 159

Relación de casos clínicos 1..... 175

Relación de casos clínicos 2 ..... 183

Relación de casos clínicos 3 ..... 195

# PRESENTACIÓN

El lector tiene entre sus manos el último de los números monográficos que publica anualmente la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, sobre la materia de su competencia, para la formación de nuevos profesionales en esta subespecialidad y la formación continuada de sus socios. Como en ocasiones anteriores, se corresponde en autores y temática con el Curso Anual de Postgrado (el V, en esta ocasión) y cuyo programa se reproduce en las páginas anteriores.

Como se ha dicho de los cuatro previos, el V Curso de Postgrado se celebró con todo rigor y dedicación. Alumnos, profesores y moderadores, en una sala concurrida y con actitud nada pasiva durante los dos días del curso, se dedicaron a fondo en cada uno de los temas del programa. Se apreció el esfuerzo de cada ponente con frecuentes diálogos y discusiones que llevaron a la profundización de los temas y casos presentados; en ocasiones, con vehemencia. Ninguna de las presentaciones se libró de preguntas y comentarios apreciativos. Justo es decir que ante ésto, nada pudo en contra la tentadora primavera en la bahía de Palma, donde fuimos cálidamente acogidos por María Caimari y Juan Ferragut.

Este libro, que dimana del curso pero que no es trasunto del mismo, recoge los textos que cada autor nos ha ofrecido –eso sí– del tema para el que se solicitó su participación en el Curso y que se unen en el epígrafe general de «Hipocrecimiento». Nuestro patrocinador no puso límite de extensión ni de iconografía y cada uno ha ofrecido lo mejor que ha tenido de sí. Aquí está la consecuencia.

Debo decir, que al ver en mis manos y repasar el conjunto de originales que lo compone (la mayoría recibidos en su tiempo; un par de ellos recalcitrante e inexplicablemente tardíos), enviados por un eficiente Xavier Bona

ya listos para su corrección, he tenido una sincera sensación de respeto (¿y envidia?) hacia mis colegas autores. Con ella, surge la cuestión de la importancia del trabajo y esfuerzo que, año tras año, realiza esta Sociedad. Uno desconoce cuándo una producción científica como la presente alcanza la *mayoría de edad* pero sus cinco años de recorrido, me sugieren algunas consideraciones al respecto, probablemente más aquilatadas escritas por otro:

— El acertado formato de edición, cuidado y estable desde el primer número, supone una «imagen identificadora» para todos los que nos encontramos en el ámbito profesional de la Endocrinología Pediátrica. Su distribución, tan generosa como la edición, por parte de Pharmacia & Upjohn la sitúa cada año en el anaquel de nuestra librería, en la que se ha hecho con un «derecho de vecindario» entre otras publicaciones especializadas. Formalmente tiene todos los atributos de un libro, es universalmente identificable con su ISBN y es propiedad intelectual de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

— La autoría, de un número creciente (varias docenas ya) de profesionales reconocidos de nuestra sociedad, es una obra colectiva, lo que le confiere estabilidad y un peculiar carácter ecléctico.

— El análisis de los números precedentes ha ofrecido a todos una opinión muy positiva por la alta calidad de las aportaciones, no solo actuales sino armónicas y didácticas. Estoy seguro que las páginas que siguen mejorarán aun esta impresión. Cada uno compite en una combinación de generosidad y pundonor, en ofrecer su esfuerzo, experiencia y conocimientos, para la docencia.

— Esta colección dedicada a sucesivos y distintos campos de la Endocrinología Pediátrica, ya va configurando una perspectiva que se amplía en el ambicioso propósito didáctico de nuestra Sociedad. Algunos números más y los responsables de la misma deberán valorar la oportunidad de una revisión recopilatoria que, sin duda, sería muy disputada.

— Este ejemplar, como novedad, incluye el resumen solicitado a cada alumno, correspondiente a su presentación clínica. Por tanto, además de un instrumento de docencia, les ayudará como soporte, no despreciable, de su incipiente producción profesional.

Estos aspectos y algunos más que otros podrían ofrecer, configurar la perspectiva de una publicación indudablemente asentada que nos exige, a todos, en cuanto autor colectivo, un trabajo responsable para su promoción, difusión y también, obviamente, perfeccionamiento.

Trabajemos en la fidelidad y coherencia con el tema asignado en el programa, en el respeto a los tiempos de edición, en la programación con pers-

pectiva plurianual (para abarcar todos los campos temáticos de nuestra profesión sin dejar huecos) y, porqué no, en la configuración de una base de documentos formativos, con revisión/actualización periódica que, además, sirva para su interacción con casos clínicos seleccionados y adaptados de entre los ofrecidos por los alumnos, ofreciendo un instrumento interactivo de enseñanza basado en los ya cotidianos instrumentos electrónicos/informáticos, como ya hace una modélica sociedad profesional norteamericana.

Francisco Rivas Crespo.
Coordinador del Curso.

# INTRODUCCIÓN

Un año más, se ha celebrado el curso de formación de post-graduados, en Endocrinología Pediátrica, dedicado a los residentes de Pediatría en su 4.º curso de formación y una vez más también, hemos de constatar y celebrar su éxito tanto en su organización como en su nivel científico.

Quiero destacar que este curso es el quinto que se celebra de manera consecutiva y que forma parte del programa que desarrolla nuestra Sociedad de Endocrinología Pediátrica, de manera habitual. Ya es un clásico, como ya preveía la Dra. Miren Oyarzabal, nuestra Presidenta, cuando se celebró la primera edición. Nosotros también le deseamos larga vida.

Este año el tema fue el estudio de las anomalías de la talla, primer motivo de consulta en nuestros servicios; es indudable que por la extensión y profundidad con que los temas fueron tratados por los diversos ponentes y coordinadores habrá sido muy útil a nuestros residentes en su formación y la lectura de esta monografía, nos servirá a todos como libro de consulta. Este año la monografía se ve enriquecida con la publicación de los casos clínicos que los alumnos presentaron para su discusión; se ha conseguido así aumentar la practicidad de ella.

El capítulo de las felicitaciones hay que iniciarlo con el Dr. Juan Ferragut y sus colaboradores, los Drs. Maria Caimari y Mario Riol, que no escatimaron esfuerzos a la hora de su organización; también a todos los conferenciantes y moderadores, cuyo acierto en el tratamiento de los temas fue notorio, habiendo contagiado su entusiasmo a los alumnos, como pudimos comprobar no sólo durante el desarrollo de las conferencias sino también en los coloquios en cafés, comidas y cenas. Una mención especial quiero dedicar a Dr. M. Francisco Rivas Crespo, que por encargo de la Junta Directiva coordinó, y empujó tanto la organización y desarrollo del curso, como

la selección de residentes, y la realización de esta monografía; nuestro agradecimiento; la consecución del «Copyright» para nuestra Sociedad de esta obra a él se lo debemos. Seguramente todo fue más fácil en el incomparable marco de Mallorca:

Quiero por último agradecer a Pharmacia-Upjohn su generosidad en el patrocinio de este curso, que permite su realización y la publicación de esta monografía. Esperamos seguir contando con su apoyo.

Madrid Noviembre 1999

Dr. Ricardo Gracia Bouthelier
Presidente de la SEEP

# 1

## Semiología clínica del crecimiento: Talla baja idiopática

R. YTURRIAGA MARTARRANZ

El crecimiento longitudinal es un complejo proceso biológico resultante de múltiples interacciones entre factores endógenos (genéticos, hormonales, procesos metabólicos, receptividad de los tejidos diana) y factores exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales). La relativa importancia de ambos factores es difícil de medir, pero se estima que en la talla adulta de un individuo los factores endógenos influyen entre un 50 a un 80 %. La importancia de los factores exógenos está reflejada por el incremento de la talla adulta en los países industrializados durante todo este siglo y ello debido a las mejoras en las condiciones sociales, sanitarias, económicas, etc.

Las alteraciones del crecimiento pueden ser clasificadas en primarias o secundarias según la localización de esta alteración. La primaria está originada por un defecto intrínseco del hueso o del tejido conectivo, de origen prenatal o genético. Los pacientes con esta alteración primaria del crecimiento suelen tener rasgos dismórficos o son disarmónicos. La secundaria es el resultado de defectos no relacionados con el hueso o el tejido conectivo, tal como alteraciones hormonales, malabsorciones, alteración renal, etc.

Los niños con talla baja sin causa reconocida representan el mayor número de pacientes que acuden a la clínica diaria, buscando un consejo para definir y etiquetar su problema y, si es posible, solucionarlo. A lo largo de los años, los especialistas han utilizado multitud de terminología para describir a este tipo de niños: 1. Talla baja idiopática (TBI). 2. Talla baja constitucional (TBC). 3. Variante normal de talla baja (VNTB). 4. Talla baja familiar (TBF). 5. Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) y 6. Maduración lenta familiar. Como resultado de esta heteroge-

neidad en la nomenclatura y la pérdida de una definición uniforme, era importante un consenso de opinión en los criterios diagnósticos, lo cual se intentó en la reunión de KIGS celebrada en Italia en 1996.

La talla baja idiopática es definida como una condición en la que el individuo presenta una talla inferior a 2 DE de la talla media para su edad, sexo y grupo de población de referencia. El que esta talla sea exclusivamente «anormal» desde el punto de vista estadístico o una indicación de crecimiento patológico por sí solo, es una materia que necesita ser definida por criterios adicionales.

La definición de TBI está basada en la exclusión de otras de causa conocida, así como que cumpla los siguientes criterios mínimos:

- Talla al nacimiento normal para la edad gestacional.
- Proporciones corporales normales.
- No evidencia de enfermedades crónicas.
- Ausencia de trastornos psiquiátricos o severas alteraciones emocionales.
- Alimentación correcta.
- No evidencia de alteraciones endocrinológicas.
- Velocidad de crecimiento normal o enlentecida.

Aunque el término idiopático es utilizado para encubrir una etiopatogenia desconocida, las causas posibles de fallo del crecimiento en la TBI pueden ser:

- Moderada disminución de la secreción espontánea de GH con secreción normal tras test de estímulo.
- Anomalías de la molécula de GH.
- Disminución de la sensibilidad a la GH o IGF causada por mutaciones del receptor de GH y/o GHBP, anomalías en la molécula de IGF o mutaciones de su receptor.
- Mínimas anomalías en la placa epifisaria de crecimiento.

Para la clasificación de la TBI es necesario conocer que no sólo hay una correlación entre las tallas de los padres, sino también entre la de ellos y sus hijos, por lo que es necesario calcular los rangos o intervalos (términos estadísticos) de la talla media parental y de la talla específica parental mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Intervalo diana} = \text{r talla media parental SDS} \pm 2\sqrt{(1 - r^2)}$$

$$\text{Talla media parental} = \frac{\text{Talla padre SDS} + \text{Talla madre SDS}}{\sqrt{[\,2\,(\,1 + \text{rfm}\,)\,]}}$$

r = 0,5, siendo la correlación entre la talla del niño en SDS y la talla media parental SDS entre los 2 a 9 años de vida.
rfm = 0,3, siendo la correlación entre la talla de los padres.

Estos cálculos están basados asumiendo que los factores poligénicos derivados de ambos padres son iguales en magnitud, no solamente en la población normal sino en la de los niños con padres bajos. Sin embargo, en este momento no existe un modelo empírico para tratar estadísticamente con amplias diferencias de la talla en SDS entre los padres. También es importante recordar que la talla baja puede resultar de la interpolación de específicos factores genéticos inherentes a uno o a ambos padres, así como que la talla baja parental es una expresión descriptiva que no necesariamente proporciona una explicación de la causa subyacente de la talla baja del niño.

Sobre todo lo anterior, la TBI puede ser dividida en:

- Forma Familiar (TBIF): Niño bajo en comparación con la población de referencia pero dentro del intervalo diana en relación a sus padres.
- Forma No Familiar (TBINF): Niño bajo en comparación con la población de referencia y por debajo del intervalo diana en relación a sus padres.

Sin considerar la edad ósea, y en base a criterios clínicos de inicio de pubertad (mamas y volumen testicular), cada una de estas dos formas está subdividida en:

- Con tiempo normal de pubertad.
- Con tiempo de pubertad retrasado.

En varones, el tiempo límite de pubertad es de 13,8 años y en mujeres de 13,4 años (edad decimal de Tanner).

Es decir, tenemos cuatro subgrupos de TBI:

- TBI familiar con pubertad normal.
- TBI familiar con pubertad retrasada.

- TBI no familiar con pubertad normal.
- TBI no familiar con pubertad retrasada.

En un tiempo de extraordinarios avances de la medicina, es relativamente fácil llegar a un consenso en el diagnóstico y eventual tratamiento de enfermedades específicas, pero, sin embargo, en «enfermedades» que sólo pueden ser definidas por sus síntomas, tal como la talla en la TBI, que puede estar relacionada con muchas entidades nosológicas, el consenso puede ser sólo, ni más ni menos, que lograr un lenguaje común que sirva de base para futuras investigaciones y para evitar tradicionales apriorísticas asunciones que se han demostrado no son reales. Efectúo estos comentarios porque el término de TBI con sus cuatro subdivisiones no es una simple nueva complicación clasificatoria y semántica sino, como a continuación veremos, cada uno de estos cuatro subgrupos se comporta de manera distinta tanto en evolución espontánea como tras la administración de agentes promotores del crecimiento.

Han sido elaboradas varias gráficas de crecimiento para enfermedades específicas, siendo esenciales para el seguimiento del crecimiento espontáneo y para evaluar los efectos terapéuticos sobre estos pacientes. Sin considerar la alta incidencia de la TBI, hasta el momento no existían gráficas específicas para ella, de modo y manera que el crecimiento espontáneo y estimulado en estos pacientes ha sido comparado con tablas de niños «normales».

Durante los últimos diez años, niños con TBI han sido objeto de múltiples ensayos clínicos con agentes promotores del crecimiento, con pocos y muy dispares resultados a talla final. Para poder valorar estos resultados, se han construido unas gráficas de niños con TBI no tratados, comparándolas con las gráficas de Tanner e independientemente se han valorado las diferencias en el crecimiento y comienzo de la pubertad en niños clasificados sobre la base del intervalo diana y comienzo puberal (las cuatro subdivisiones de TBI: familiar y no familiar con pubertad normal o retrasada cada una de ellas).

Fueron seleccionados 229 pacientes, 145 niños y 84 niñas, cumpliendo los criterios de TBI y clasificados en los cuatro subgrupos previamente indicados.

Aunque los niños con un peso al nacimiento de –2 DE fueron excluidos del análisis, el patrón de crecimiento de los niños con TBI fue ya diferente desde el nacimiento respecto a la referencia: la media de longitud al nacer fue de –0,8 SDS en niños y de –1,3 SDS en niñas. Posteriormente, el crecimiento declina gradualmente a un valor medio de –2,70 SDS a la edad de

16 y 13 años en niños y niñas, respectivamente, incrementándose posteriormente los valores de talla final a –1,5 SDS (164,8 cm) en los niños y a –1,6 SDS (152,7 cm) en las niñas. El valor medio de la talla final en los niños fue de 5,6 (5,2) cm y en las niñas de 4,9 (5,5) cm por debajo de la talla diana. La edad media de comienzo puberal está retrasada, a los 14,8 (1,3) años en los niños y 12,9 (1,1) años en las niñas, en comparación con los 11,6 (1,1) y 11,2 (1,1) años en las tablas de Tanner, respectivamente.

Los análisis por subgrupos quedan reflejados en la tabla 1.

**TABLA 1. – Análisis de los grupos**

**VARONES:**

Curva de crecimiento de la no familiar, por debajo de la familiar, hasta 5 cm a los 17 años.

Inicio de pubertad más retrasado (0,5 años) en la no familiar.

Talla final en la no familiar, 3,8 cm inferior a la familiar, quedando 8,3 cm de su talla diana.

Talla final en la familiar, quedando a 2 cm de su talla genética.

**MUJERES:**

Curva de crecimiento de la no familiar, por debajo de la familiar, hasta 4 cm a los 13 años.

Inicio de pubertad más retrasado (1 año) en la no familiar.

La talla final es igual en la no familiar y en la familiar, no alcanzando la talla genética la no familiar (6,8 cm por debajo) y sí la familiar (1,6 cm por encima).

Resumiendo, en este estudio en el que ha participado la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Ramón y Cajal, se describe en detalle el patrón de crecimiento de pacientes con TBI desde el nacimiento a la talla final adulta. Aunque los niños con CIR fueron excluidos del estudio, los datos muestran que la mayoría de los pacientes diagnosticados de TBI en épocas posteriores presentaban relativa talla baja ya al nacimiento, sugiriendo un origen prenatal de este retraso de crecimiento. A la edad de 2 años, cuando se ha alcanzado un canal individual de crecimiento, la talla del niño está 1,7 DE por debajo de la media de su edad. Durante la infancia, pierde gradualmente 1 DE, resultando una talla de –2,70 SDS a la edad de 16 y 13 años en niños y niñas, respectivamente. El comienzo de la pubertad está retrasado, aconte-

ciendo una relativa aceleración de la velocidad de crecimiento durante ella, pero la talla final permanece 1,5 SDS por debajo de la media de referencia.

La tendencia del crecimiento del niño en SDS ha sido evaluada durante el período de la infancia en el que se espera que el crecimiento sea lineal, existiendo una buena validación y moderada precisión en la PTF en SDS por la media de la talla en SDS durante este período, sugiriendo esto que, en general, el crecimiento del paciente con TBI está bien canalizado aunque existe una gran variación individual.

La importancia de esta nueva clasificación con los cuatro subgrupos es real, y así nuestro grupo lo ha demostrado tras analizar 63 pacientes que en su día fueron etiquetados como deficitarios de GH, cumpliendo los criterios auxológicos y analíticos requeridos, tratados con hGH recombinante y, tras alcanzar la talla final, retestados, siendo en este momento absolutamente normales el test farmacológico y las cifras de IGF1 e IGFBP3. Todos tenían la RMN normal, por los que primitivamente eran deficiencias «idiopáticas». Al no constatarse ello en la actualidad, han sido clasificados retrospectivamente en los cuatro subgrupos de TBI, analizándose los resultados obtenidos en la talla final en cada uno de ellos comparándolos con las gráficas de Tanner y con las específicas de TBI. Tablas 2 y 3.

**Tabla 2. – Talla baja idiopática. Estándares de Tanner (SDS)**

| | Inicio tratamiento | Talla final |
|---|---|---|
| TBIFPN | –2,18 | –1,13 |
| TBIFPR | –2,55 | –1,09 |
| TBINFPN | –2,84 | –1,40 |
| TBINFPR | –3,22 | –0,64 |

**Tabla 3. – Talla baja idiopática. Estándares de TBI (SDS)**

| | Inicio tratamiento | Talla final |
|---|---|---|
| TBIFPN | 0,86 | 0,46 |
| TBIFPR | 0,21 | 0,42 |
| TBINFPN | –0,15 | 0,16 |
| TBINFPR | –0,30 | 0,96 |

Llama la atención la diferencia existente entre ambos estándares, siendo el déficit de talla mucho mayor por Tanner, siempre negativo al inicio y con respuestas positivas en todos los subgrupos tras el tratamiento. Con los estándares de TBI, no sólo el déficit es menor, siempre en SDS, sino que los subgrupos de TBI familiar no presentaban déficit al inicio del tratamiento, empeorando su talla final tras él en el subgrupo primero. Sin embargo, en el subgrupo de TBI no familiar con pubertad retrasada, es decir, el clásico retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, se ve clarísimamente beneficiado, lo que sugiere un déficit transitorio de GH en estos pacientes que pueden ser subsidiarios de tratamiento con hGH durante un tiempo limitado.

# 2

# Evaluación de la maduración ósea y pronóstico de talla final

B. SOBRADILLO RUIZ

Muy frecuentemente hablamos de crecimiento y de maduración como formando parte de una actividad común, pero, aunque están muy relacionados, de hecho son sucesos separados.

Durante décadas los investigadores han buscado un indicador de la maduración del individuo ya que la edad cronológica no es un indicativo del grado de maduración de un niño.

Algunos indicadores bien establecidos tienen muy poco valor clínico, como por ejemplo:

*a*) La *edad de la menarquia*, que es un sólido indicador biológico, pero indica un hecho ya pasado y, además, solamente es válido para la mitad de la población.

*b*) La *edad dental* es tan variable que no es válida para determinar el nivel madurativo.

*c*) Los *caracteres sexuales* son muy útiles en la clínica, pero solamente en un período muy concreto de la infancia, que es la adolescencia.

*d*) El único indicador del desarrollo que es válido, desde el nacimiento hasta la madurez, es la *edad ósea*. Es un parámetro de gran importancia en el estudio de las alteraciones del crecimiento y además es la base para el cálculo del pronóstico de talla final.

## MADURACIÓN ÓSEA

Podemos clasificar los diferentes métodos de valoración de la maduración ósea según:

## A. – La técnica utilizada

*Radiografía:* La técnica habitualmente empleada.
*Ecografía:* Entre los autores que la han utilizado están:

— Castriota-Scanderberg y cols., en 1995 (6), que miden el grosor del cartílago articular de la cabeza femoral; sin embargo, cuando lo comparan con otros métodos convencionales (7), encuentran una muy baja precisión, no siendo apto para su uso en la clínica.
— Schunk y cols. (33), utilizan en la RMN la ecografía de rodilla, Paesano (24) lo compara con radiografía de rodilla en niños hipotiroideos, siendo de gran utilidad en algunos casos, ya que es capaz de detectar pequeñas calcificaciones no visibles en la radiografía.

## B. – La zona anatómica empleada

Hemicuerpo, mano, codo, hombro, rodilla, cadera, pie.

De todas ellas, la más empleada es la mano por las siguientes razones: Su fácil accesibilidad, escasa radiación y la existencia de un amplio número de huesos en una pequeña zona corporal.

## C. – La metodología

*Métodos planimétricos:* Utilizan el tamaño o superficie de determinados huesos, pero son indicativos de crecimiento y no de maduración.

*Atlas:* Se basan en la comparación de una radiografía problema con una serie de radiografías estándares, tomadas de una muestra de la población general y se le adscribe la edad ósea que corresponda al estándar más parecido o a una edad intermedia entre dos estándares sucesivos.

Aunque existen atlas para la rodilla, el codo y el pie, el más conocido es el de Greulich y Pyle (12) para la mano y muñeca. Hay dos sistemas para utilizarlo:

*a*) Comparando en general la mano.
*b*) Valorando hueso a hueso (dando la edad ósea correspondiente a cada núcleo de osificación que viene en las páginas finales del atlas) en la página contigua de cada radiografía estándar, viene reflejada la edad de cada núcleo de la radiografía ejemplo. La edad ósea de la radiografía problema se obtiene calculando la edad media de todos los núcleos de osificación.

Hay que tener en cuenta que la maduración ósea está influenciada por diferentes factores: genéticos, ambientales, socioeconómicos, etc., por lo que se recomienda la adaptación de los estándares a cada población.

Se han publicado variantes del Atlas de maduración ósea de Greulich-Pyle: Hernández (15), Thiemann-Nitz (38), etc.

En el primero (15), utilizamos la comparación en general de la mano, reflejando en la página contraria a la radiografía ejemplo los criterios que se han modificado desde el estándar anterior.

*Método numéricos:* Describen una serie de indicadores de maduración para cada núcleo de osificación y se les asigna una puntuación a cada uno de los estadios evolutivos según el sexo. La suma de las puntuaciones nos dará la maduración ósea.

Para valorar si una radiografía problema tiene una maduración ósea avanzada, normal o retrasada en relación con la población general, la debemos comparar con los estándares de la población. Por ello, cada método numérico [del cual el más representativo es el TW (36)] tiene sus gráficas de referencia de la población general (bien sea representada en percentiles o en desviaciones estándar). Así, podemos decir que un niño tiene una maduración ósea correspondiente al P90 para su edad cronológica o bien que tiene una maduración ósea que correspondería al P50 de una determinada edad (ésta puede ser menor o mayor que la cronológica).

Tanner y cols. describieron tres métodos de maduración ósea, utilizando la mano y muñeca: Carpo (emplea solamente los 7 núcleos del carpo), RUS (13 núcleos: radio, cúbito y los huesos cortos de la mano) y 20 huesos (los 7 del carpo más los 13 del RUS), siendo el RUS el más empleado.

Se han descrito patrones de maduración ósea de referencia para el método de TW de las diferentes poblaciones (15).

En la tabla 1 vienen reflejados algunos de los diferentes métodos de evaluación de la maduración ósea, la zona anatómica utilizada y la edad a la cual son más útiles.

Entre todos ellos cabe destacar que: *a*) el *método FELS* (29) se basa en el umbral al cual los indicadores de maduración están presentes en el 50 % de la población de referencia; *b*) el *índice metacarpiano* (IMC) es la relación entre la longitud media y la anchura media de los metacarpianos segundo al quinto, medidos en su punto medio. Fue introducido inicialmente para el diagnóstico de la aracnodactilia en los pacientes con síndrome de Marfan. Rand y cols. (28) comprueban, en 1980, los valores en 185 niños normales de edades comprendidas entre los 2 y los 18 años, encontrando que el índice va aumentando progresivamente hasta los 10-11 años de edad

**TABLA 1. – Algunos métodos de evaluación de la maduración ósea**

| Zona anatómica | Autor (año) | Técnica | Método | Edad útil |
|---|---|---|---|---|
| Mano | Greulich-Pyle (1959) (12) | Rx | Atlas | 0-18 años (poco 0-1 a.) |
| | Tanner-Whitehouse (1962, 1975, 1983) (36) | Rx | Numérico | 1-18 años (poco 0-2 a.) |
| | Roche y cols. (Método Fels) (1988) (29) | Rx | Numérico | 0-18 años (poco 0-1 a.) |
| | Tanner-Gibbons (Método CASAS) (1994) (35) | Rx | Numérico + PC-vídeo-cámara | 0-18 años (poco 0-2 a.) |
| | Sinclair y cols. (1960) (34) | Rx | Índice metacarpiano | 2-11 años |
| Codo | Sauvegrain y cols. (1962) (32) | Rx | Atlas | Adolescencia |
| Rodilla | Pyle-Hoerr (1955) (27) | Rx | Atlas | 0-18 años |
| | R-W-T (1975) (30) | Rx | Numérico + PC | 0-5 años |
| | Schunk y cols. (1987) (33) | Ecografía | Planimétrico | Recién nacido |
| Tobillo y pie | Hoerr-Pyle (1962) (16) | Rx | Atlas | 0-5 años |
| | Erasmie-Ringertz (1980) (11) | Rx | Numérico + planimétrico | 0-1 años |
| | SHS (1988) (14) | Rx | Numérico | 0-2 años |
| | Argemi-Badia (1997) (3) | Rx | Planimétrico + PC | Recién nacido |

y a partir de entonces el valor es prácticamente constante. Así como la maduración ósea de la mano y muñeca es útil como índice del desarrollo del resto del esqueleto, es razonable pensar que el IMC podría ser utilizado como índice de las proporciones de los otros huesos largos del cuerpo.

Aunque hemos situado como otro método el *c*) CASAS (Computer Aided Skeletal Age Scores) (35), realmente se trata del método TW pero uti-

lizando una lectura de la radiografía mediante ordenador. Así, se coloca la radiografía en el visor y es digitalizada por la vídeo-cámara y se reconstruye en la pantalla del ordenador. Cada núcleo de osificación a analizar se enfoca y el investigador ajusta la radiografía y los parámetros y el programa calcula las probabilidades para cada estadio de cada centro y finalmente calcula la puntuación final según los datos del método TW2.

A pesar de que tanto el atlas de Greulich-Pyle como el TW son dos métodos muy antiguos, siguen siendo los más utilizados en la clínica, pero hay una época en la que no son válidos, como es el primer año de vida, ya que al nacimiento no existe ningún núcleo de osificación en la radiografía de la mano y éstos van apareciendo a lo largo del primer año. Por ello, se han publicado diferentes trabajos que proponen métodos para la evaluación de la maduración ósea no solamente en el recién nacido sino en los primeros años de vida.

Nosotros proponemos el método SHS (14), basado en una radiografía lateral del pie y tobillo izquierdos. Es un método numérico y valora cinco núcleos de osificación (calcáneo, cuboides, tercera cuña y las epífisis distales de tibia y peroné) a los que se les da una determinada puntuación dependiendo de los criterios madurativos que cumplan. La suma de todos ellos nos dará la maduración ósea, que la compararemos con los estándares de la población general.

Cuando valoramos la maduración ósea de un niño, nos vamos a encontrar con una serie de problemas que van a interferir, pudiendo dar lugar a grandes diferencias de evaluación. Entre estos problemas destacamos:

*a*) La técnica de la radiografía: La posición de la mano del paciente, la oblicuidad en el momento de realizarla, la calidad de la radiografía (si ésta está más o menos penetrada, nos puede permitir –o no– ver algunos de los indicadores madurativos, como pueden ser las carillas articulares, dando distinto estadio).

*b*) El método utilizado:

*Atlas:* Los estándares de comparación van a intervalos de medio año o 1 año y, en algunas edades, el atlas de Greulich-Pyle tiene intervalos –entre dos estándares consecutivos– de más de un año; además, no estamos valorando la maduración ósea, sino comparando con la maduración que presenta la media de la población a esa determinada edad cronológica.

*Numéricos (TW):* Peso diferente de los núcleos de osificación, siendo el de algunos de ellos tan grande que la asignación de un estadio de diferencia, por ejemplo del radio (por la visualización o no de alguna carilla articular), nos puede dar una diferencia en algunas edades de hasta un año. En

radiografías en las que, o bien por su calidad, o porque se encuentran varios de los núcleos en estadios más o menos intermedios, las diferencias poco importantes en cada uno de los núcleos se van a magnificar al sumarse con las diferencias de los otros.

Sin embargo, hay varios trabajos en los cuales no encuentran diferencias significativas entre diferentes observadores entre el Atlas de Greulich-Pyle y el método numérico de Tanner y cols. (40).

*c)* Un error habitual es considerar que la edad ósea es una característica mensurable como la talla, el peso, la glucemia, etc. y, cuando asignamos una determinada edad ósea, estamos valorando la maduración ósea (que es un proceso en continua evolución) de ese individuo en un momento concreto.

*d)* Hay que resaltar que la mayoría de los métodos de valoración de la maduración ósea existentes han utilizado, para su elaboración, radiografías de niños normales sanos. Clínicamente, muchos individuos tienen una maduración que cae fuera de los límites de estos métodos y, por lo tanto, sus resultados deben ser interpretados con suma prudencia.

A pesar de las dificultades que plantean los diferentes métodos existentes (calidad de la radiografía, modificaciones mínimas de la proyección, variabilidad intra e interobservador, errores en la lectura de los sistemas computerizados, población en la que se basa el método, etc.) la valoración de la edad ósea es imprescindible en la práctica clínica, ya que de momento representa el único sistema de «echar una ojeada» en el grado de los cambios madurativos que se producen a lo largo del período de crecimiento.

Como he dicho al inicio, la edad ósea es un parámetro de gran importancia en el estudio de las alteraciones del crecimiento, pero, además, es uno de los datos más utilizados en la mayoría de los métodos para el cálculo del pronóstico de talla final.

## PREDICCIÓN DE TALLA FINAL

Para poder considerar que un método de predicción es bueno, éste debería cumplir los siguientes criterios:

1. Tener una precisión razonable en un amplio rango de edades.
2. Que el error de predicción sea pequeño y, si es posible,
3. Que sea válido no solamente para los casos de crecimiento normal, sino también en las diferentes patologías.

Aunque los tres métodos más conocidos y utilizados en la actualidad son: el de Bayley-Pinneau (BP) (4), el de Roche-Wainer-Thissen (RWT) (31) y el de Tanner-Whitehouse (TW), así como las modificaciones de este último: el TW-Mark I y II (37) existen otros, entre los que podemos destacar:

1. La *Talla Relativa* (TR) también denominada Talla Proyectada: Se basa en el hecho conocido de que los niños tienen tendencia a seguir su «propio canal genético de crecimiento» y asume que el SDS (Standard Deviation Score) de la talla final será el mismo que el SDS actual (22).
2. El *Índice de Talla Potencial* (ITP), que teóricamente mejoraría los datos obtenidos con la TR y que asume que la SDS de la talla final es la misma que la SDS de la talla actual para la edad ósea.
3. Métodos de *Walker* (39) (*W1, W2* y *W3*) que utilizan la altura y la edad cronológica *(W1),* la velocidad de crecimiento el último año *(W2)* y la edad del pico máximo de velocidad puberal *(W3).*
4. Método de *Ebri-carpal* (10): Utiliza ecuaciones de regresión múltiple, empleando los siguientes parámetros: el índice carpiano (9), la talla y la talla media de los padres.
5. *HAPO* (Height Adjusted for Pubertal Onset) (20): Se basa en el modelo de curva de crecimiento ICP, que divide el crecimiento matemáticamente en tres componentes que se suman y en parte se superponen: Infancy-Childhood-Puberty. Este método se basa en lo siguiente: Se introducen datos de crecimiento obtenidos a intervalos entre 6 y 12 meses. Si estos datos no difieren más de 0,3 DE/año, se aceptan como partes del componente de la infancia (Childhood). Las dos primeras medidas que difieran de las precedentes en más de 0,3 DE/año son aceptadas como parte del componente de pubertad. Superponiendo diferentes curvas de crecimiento de componente puberal sobre la del componente Childhood, se acepta la que se adapte mejor a los tres puntos de medición real de que disponemos. A partir de ello, podemos establecer el inicio del estirón.

   Basado en éste, se han publicado modificaciones del mismo como:
   - *ICP-N* se basa en tres parámetros: *a*) edad, *b*) talla, estimadas según el modelo ICP al inicio del estirón puberal y *c*) talla paterna.
   - *FLGC* (Fitted Longitudinal Growth Curve) es un programa de ordenador, basado también en el modelo ICP de Karlberg (21).
6. *Bayley-Pinneau (BP)* (4). Por todos conocido, y que se basa en el porcentaje de la talla adulta que ha alcanzado a una determinada edad ósea.
7. *Roche-Wainer-Thissen (RWT)* (31). Publicado en 1975, los autores estudiaron una serie de variables potencialmente predictoras que pudieran

ser útiles en ecuaciones de predicción. Utilizan los siguientes parámetros: Longitud, peso, talla media de los padres y edad ósea según el método de Greulich-Pyle. Pero los propios autores consideran que en los casos en que no se disponga de la talla de los padres se puede utilizar la de la población adulta general sin que signifique pérdida de precisión. Asimismo consideran que se puede prescindir de la edad ósea o de la talla paterna sin que afecte a la precisión del método.

8. *Tanner-Whitehouse* [*TW-Mark I* y *II* (37)]. Se basa también en ecuaciones de regresión. Fue publicada por primera vez en 1975. En 1983 hicieron una revisión de las mismas incluyendo en la muestra niños con tallas muy bajas y niños con tallas muy altas (Mark I). Además, introdujeron nuevas variables: Incrementos de la talla y de la maduración ósea en el último año (Mark II).

Se han publicado diferentes estudios comparando los métodos existentes, aplicándolos a niños normales y a niños con diferentes patologías (13, 41).

En resumen, podemos deducir de los diferentes estudios publicados sobre comparación de los métodos de predicción de talla final que los tres más conocidos: B-P, Tanner y RWT, que son lo suficientemente precisos –cuando estudiamos grupos de niños normales– y que el más antiguo y sencillo de llevar a cabo (BP), no es mucho peor que las nuevas ecuaciones que requieren la recogida de mucha más información.

Durante la infancia, la correlación entre la talla actual y la talla final aumenta progresivamente hasta aproximadamente los 9 años en las niñas y los 11 en los niños, siendo en este momento la correlación del 0,8. Posteriormente, disminuye los siguientes 2-3 años para aumentar de nuevo la correlación existente en las últimas etapas de la pubertad (25). Esto ha hecho que muchos autores atribuyan al estirón puberal parte de los errores de predicción de los diferentes métodos. Para mejorar el pronóstico, sería necesario poder conocer el tiempo y la intensidad del estirón puberal.

La edad ósea durante la infancia no es predictiva del momento en que va a iniciarse la pubertad, siendo sorprendentemente débil la correlación existente entre el retraso de maduración ósea y el desarrollo de la pubertad incluido el estirón puberal (26). Estos datos hicieron que se pensara de nuevo en el empleo de métodos que no tienen en cuenta la edad ósea, como el método descrito por Karlberg (20) que considera que su modelo de gráficas de crecimiento ICP (Infancy-Childhood-Puberty), podía ser utilizado para la predicción de la talla final en los adolescentes.

Pero en la clínica, la predicción de talla no se hace habitualmente para grupos de niños sanos sin afectación del crecimiento, sino que, habitual-

mente, interesa conocer la predicción de la talla final en aquellos niños que no siguen un patrón de crecimiento normal y/o para valorar la mayor o menor eficacia sobre el crecimiento de un determinado tratamiento.

Se ha intentado adaptar los métodos de predicción ya existentes mediante factores de corrección para cada patología y asimismo se han propuesto métodos específicos para cada uno de los procesos.

Entre las alteraciones endocrinológicas en las que el pronóstico de talla final es un procedimiento de estudio muy utilizado en la clínica destaca.

El *síndrome de Turner*: Naeraa y cols., en 1990 (23), publican un estudio comparativo, apreciándose que los métodos que no emplean la edad ósea son los que mejor predicción tienen, por lo que el método aconsejado para la predicción de la talla final en el síndrome de Turner sería la Talla Relativa o Proyectada, empleando para hallar la SDS las curvas de crecimiento específicas para este síndrome (22). Hay que tener en cuenta que la talla en el síndrome de Turner está muy influenciada por la talla de los padres, existiendo variaciones raciales, por lo que se deberían utilizar las gráficas de crecimiento para el síndrome de Turner correspondientes a cada país.

En la *talla alta constitucional* se han realizado bastantes estudios comparativos entre los diferentes métodos existentes y podemos llegar a la conclusión que cualquiera de los tres clásicos (BP, RWT y Tanner Mark II) son precisos, aunque el único que ha introducido niños con tallas altas, en la muestra en la que se basan para las ecuaciones matemáticas, ha sido el de Tanner Mark II, que es el método con el que la mayoría de los autores encuentran mayor precisión (19).

Teniendo en cuenta que la predicción de la talla final es básica en estos casos para tomar la decisión de si tratarlos o no, cada caso ha de ser individualizado y valorar con el propio paciente los amplios límites de confianza de los pronósticos y no utilizar una cifra concreta sino los rangos posibles de error valorando varios métodos de predicción.

Otra patología en la que empleamos mucho el pronóstico de talla es en la *pubertad precoz,* desde el trabajo de Zachmann y cols. (41), en el que compara los tres métodos más conocidos y tras los resultados tan llamativos –con errores de predicción de hasta 40 cm– es aceptado universalmente que el único método aplicable en esta patología es el de BP, aunque tampoco es un método excelente.

En el *retraso de crecimiento y pubertad* los resultados, cuando se comparan los diferentes métodos existentes, son muy discrepantes (1, 5) y teóricamente cualquiera de los métodos puede ser de ayuda siempre que ten-

gamos en cuenta NO sobreestimar su valor, ya que todos los métodos tienen un intervalo de confianza muy amplio.

En *otros síndromes,* como las displasias óseas o el síndrome de Down (cada vez más frecuente en la consulta de endocrinología infantil), parece que lo más adecuado es emplear la talla proyectada. En éstos, al igual que ocurre en el síndrome de Turner, y especialmente en las displasias óseas, la maduración ósea es de muy dudoso valor, por lo que lo más lógico sería utilizar los métodos que prescinden de ésta y que además empleen valores de crecimiento específicos para cada uno de los procesos.

Se han publicado gráficas de crecimiento para: S. Down (8), acondroplasia (18), pseudoacondroplasia, displasia diastrófica, displasia espondiloepifisaria congénita (17), hipocondroplasia (2), etc.

En resumen, podemos decir que el método de predicción de elección será simplemente aquel que fue desarrollado a partir de un grupo de niños que crecieron de una manera lo más similar posible al individuo o población en estudio.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Albanese A, Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J. Pediatr.,* 126:545-550, 1995.
2. Appan S, Laurent S, Chapman M, Hindmarsh PC, Brook CG. Growth and growth hormone therapy in hypocondroplasia. *Acta Paediatr. Scand.,* 79:796-803, 1990.
3. Argemí J, Badía J. A new computarised method for assessment of skeletal maturity in the newborn infant. *Pediatr. Radiol.,* 27:309-314, 1997.
4. Bayley N, Pinneau S. Tables for predicting adult height from skeletal age. *J. Pediatr.,* 14:423-441, 1952.
5. Brämswig JH, Fasse M, Holthoff ML, Lengerke HJ, Petrykowski W, Schellong G. Adult height in boys and girls with untreated short stature and constitutional delay of growth and puberty: accuracy of five different methods of height prediction. *J. Pediatr.,* 117:886-891, 1990.
6. Castriota-Scanderberg A, De Micheli V. Ultrasound of femoral head cartilage: a new method of assessing bone age. *Skeletal Radiol.,* 24:197-200, 1995.
7. Castriota-Scanderberg A, Sacco MC, Emberti-Gialloreti L, Fraracci L. Skeletal age assessment in children and young adults: comparison between a newly developed sonographic method and conventional methods. *Skeletal Radiol.,* 27:271-277, 1998.
8. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, Reed RB. Growth charts for children with Down Syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics,* 81:102-110, 1988.
9. Ebri Torné B. Nouvelle méthode d'évaluation de l'ossification du carpe. À partir d'une étude de 5225 enfants espagnols. *Pédiatr.,* 48:813-817, 1993.

10. Ebri Torné B. Predicción de la talla adulta en población española (836 niños) a través del método Ebri-carpal y talla de los padres. Consideración de otras variables. *Acta Pediatr. Esp.,* 53:483-486, 1995.
11. Erasmie V, Ringertz H. A method for assessment of skeletal maturity in children below one year of age. *Pediatr. Radiol.,* 9:225, 1980.
12. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist,* 2.ª ed. Stanford University Press, Stanford, 1959.
13. Harris E, Weinstein S, Weinstein L, Predicting adult stature: a comparison of methodologies. *Ann. Hum. Biol.,* 7:225-234, 1980.
14. Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B, Rincón JM, Narvaiza JL. A new method for assessment of skeletal maturity in the first 2 years of life. *Pediatr. Radiol.,* 18:484-489, 1988.
15. Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B, Rincón JM. *Maduración ósea y predicción de talla adulta. Atlas y métodos numéricos.* Ed. Díaz de Santos, Madrid, 1991.
16. Hoerr NL, Pyle SJ, Francis CC. *Radiographic atlas of skeletal development of the foot and ankle.* Charles C. Thomas Springfield, Illinois, 1962.
17. Horton W, Hall JG, Scott ChI, Pyeritz RE, Rimoin DL. Growth curves for height for diastrophic dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia congenita and pseudoachondroplasia. *Am. J. Dis. Child.,* 136:316-319, 1982.
18. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott ChI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J. Pediatr.,* 93:435-438, 1978.
19. Joss EE, Temperli R, Mullis PE. Adult height in constitutionally tall stature: accuracy of five different height prediction methods. *Arch. Dis. Child.,* 67:1357-1362, 1992.
20. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr.,* Suppl. 350:70-94, 1989.
21. Limony Y, Zadik Z, Pic AK, Leiberman E. Improved method for predicting adult height of pubertal boys using a mathematical model. *Horm. Res.,* 40:117-122, 1993.
22. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch. Dis. Child.,* 60:932-935, 1985.
23. Naeraa RW, Eiken M, Legarth EG, Nielsen J. Prediction of final height in Turner's syndrome. A comparative study. *Acta Paediatr. Scand.,* 79:776-783, 1990.
24. Paesano PL, Vigone MC, Siragusa V, Chiumello G, DelMaschio A. Mora S. Assessment of skeletal maturation in infants: comparison between two methods in hypothyroid patients. *Pediatr. Radiol.,* 28:622-626, 1998.
25. Preece MA, Prediction of adult height: Methods and problems. *Acta Paediatr. Scand.,* 347:4-11, 1988.
26. Preece MA, Cox LA. Estimation of biological maturity in the older child. En Bittles A, Collins KJ, eds. *The biology of human ageing*, pp. 67-80. Cambridge University Press, Cambridge, 1986.
27. Pyle SJ, Hoerr NL. *Radiographic atlas of skeletal development of the knee*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1955.
28. Rand TC, Edwards DK, Bay CA, Jones KL. The metacarpal index in normal children. *Pediatr. Radiol.,* 9:31-32, 1980.
29. Roche AF, Chumlea WM, Thissen D. *Assessing the skeletal maturity of the hand-wrist: Fels method*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1988.
30. Roche AF, Wainer H, Thissen D. *Skeletal maturity. The knee joint as a biological indicator*. Plenum Press, Nueva York, 1975.

31. Roche AF, Wainer H, Thissen D. The RWT method for the prediction of adult stature. *Pediatrics,* 56:1026-1033, 1975.
32. Sauvegrain J, Nahum H, Bronstein H. Étude de la maturation osseuse du coude. *Ann. Radiol.,* 5:542, 1962.
33. Schunk K, Kraus W, Boor R. The sonographic examination of the distal femoral epiphysis as a method of determining maturity of the newborn. *Rofo Fortschr. Röntgenstr.,* 146:623-627, 1987.
34. Sinclair RJG, Kitchin AH, Turner RWD. The Marfan syndrome. *Q. J. Med.,* 29:19-46, 1960.
35. Tanner JM, Gibbons RD. A computerized image analysis system for estimating Tanner-Whitehouse 2 bone age. *Horm. Res.,* 42:282-287, 1994.
36. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method),* 2.ª ed. Academic Press, Londres, 1983.
37. Tanner JM, Landt KW, Cameron N, Carter BS, Patel J. Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children. *Arch. Dis. Child.,* 58:767-776, 1983.
38. Thiemann HH, Nitz I. *Röntgenatlas der normalen Hand im Kindersalter*, 2.ª ed. Georg Thieme, Leipzig and Stuttgart, 1991.
39. Walker RN, Tanner JM. Prediction of adult Sheldon somatotypes I and II from ratings and measurements at childhood ages. *Ann. Hum. Biol.,* 3:213-224, 1980.
40. Zachmann M, Frasier SD, McLaughlin J, Hurley L, Nessi P. Importance and accuracy of bone age ratings in a computerized growth evaluation system. *Horm. Res.,* 18:160-167, 1983.
41. Zachmann M, Sobradillo B, Frank M, Frisch H, Prader A. Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thyssen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions. *J. Pediatr.,* 93:749-755, 1978.

# 3

# Estudios analíticos y de imagen en los déficit de crecimiento

M. D. RODRÍGUEZ-ARNAO,
J. RODRÍGUEZ-ARNAO

## INTRODUCCIÓN

La hormona de crecimiento (GH) es la principal determinante del crecimiento longitudinal durante la infancia y la pubertad, requiriendo, para su síntesis, secreción, transporte y acción, otros factores nutricionales, hormonales, genéticos y ambientales, interrelacionados entre sí y con neurotransmisores cerebrales (fig. 1) (Rodríguez-Arnao y cols., 1992). Igualmente es necesaria la integridad de los factores de crecimiento afines a la insulina (IGFs) y de las proteínas transportadoras de GH (GHBP) o de IGFs (IGFBPs), hasta llegar al último paso: obtener promoción del crecimiento, realizado en la célula diana. El receptor de GH posee tres dominios: extracelular, de membrana y citoplasmático (fig. 2), cuya integridad es imprescindible para el correcto funcionamiento del eje del crecimiento (Reichlin, 1998).

El diagnóstico del déficit de GH en la infancia es, en primer lugar, fundamentalmente auxológico. En numerosas ocasiones la causa es «idiopática», índice de los conocimientos aún muy insuficientes que poseemos sobre la compleja regulación de esta hormona y fundamentalmente de los escasos medios diagnósticos específicos de que disponemos (Rosenfeld y cols., 1995; Shalet, 1998).

Sin embargo, ante un paciente con talla baja y datos fenotípicos compatibles con déficit de GH, es mandatorio realizar una serie de estudios dirigidos a confirmar o excluir una posible insuficiencia de esta hormona y que permitirán en los casos necesarios instaurar tratamiento con GH humana

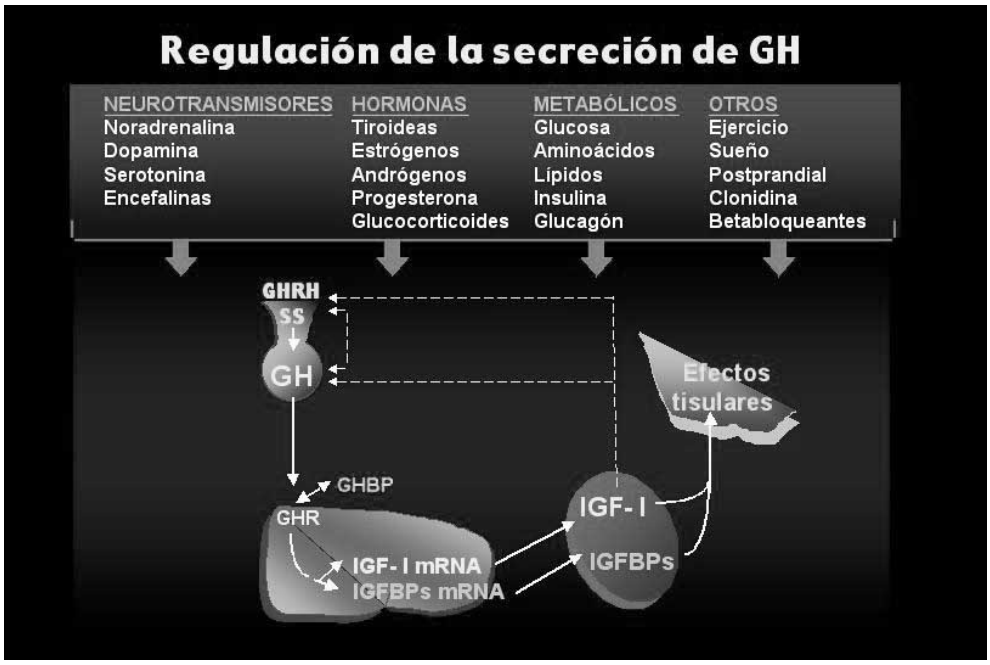



FIG. 1. – Regulación de la secreción de GH: Interrelación de factores nutricionales, hormonales, genéticos, ambientales y de neurotransmisores cerebrales con el eje somatotropo (Rodríguez-Arnao y cols., 1992).

recombinante (hrGH). Aunque actualmente puede producirse hrGH de forma ilimitada, ésta debe ser utilizada con criterio adecuado y únicamente en los casos en que su prescripción sea necesaria para lograr curación o mejoría. Esta distinción no siempre es posible en la práctica, estando aún limitados principalmente por su precio, dependiendo en múltiples ocasiones la posibilidad de su utilización de las prioridades sanitarias del país o de la capacidad económica del medio social o familiar.

El problema principal radica, por lo tanto, en identificar a los pacientes que realmente necesitan y pueden beneficiarse de la terapia con hrGH. Actualmente disponemos de diversas pruebas diagnósticas que pueden, en conjunto, ser utilizadas como parámetros para conocer el estado funcional del eje hipotálamo-hipófisis-crecimiento, la reserva hipofisaria de GH, su biodisponibilidad y su eficacia de acción sobre el receptor tisular de GH (Gómez-Pan y cols., 1985; Gómez-Pan y Rodríguez-Arnao, 1988; Devesa y cols., 1992; Rodríguez-Arnao y cols., 1992; Rosenfeld, 1996; Giustina y Veldhuis, 1998).

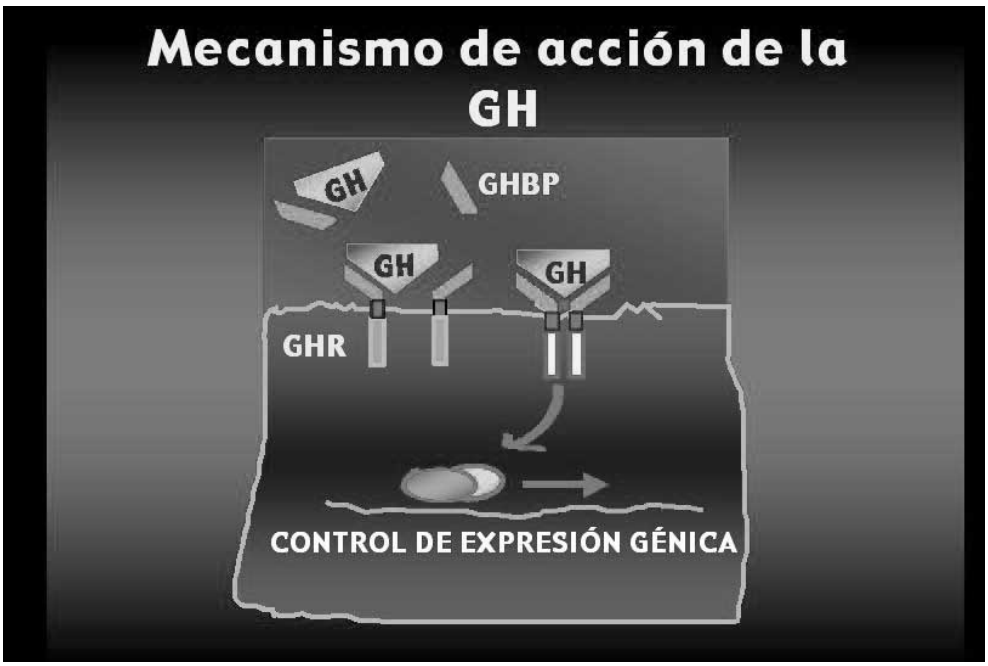



FIG. 2. – Mecanismo de acción de la GH. La GH circula unida a la GHBP, proteína transportadora específica. Una vez liberada de esta proteína, la GH interacciona con un monómero del receptor de GH. Secundariamente se produce su unión a un segundo monómero del receptor de GH, formándose un dímero activo. Con ello se produce una cascada de mecanismos postreceptor y se induce la acción de la GH en la célula diana (Reichlin, 1998).

## REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GH

La secreción de GH es «un continuo entre normalidad y anormalidad» (Shalet y cols., 1998). El problema diagnóstico radica, frecuentemente, no en identificar al sujeto con secreción normal de GH o al claramente deficitario de GH, sino en los numerosos casos con capacidad de secreción «intermedia», que en períodos vitales para el crecimiento, por ejemplo durante la pubertad, pueden resultar deficitarios, con lo cual el cierre epifisario por acción de las hormonas gonadales provocará una talla final inadecuada tanto para la talla diana o genética como para la talla poblacional. Actualmente el concepto de insuficiencia de GH (severa o leve) puede bastar para indicar en sociedades desarrolladas la necesidad de un tratamiento con esta hormona (fig. 3).

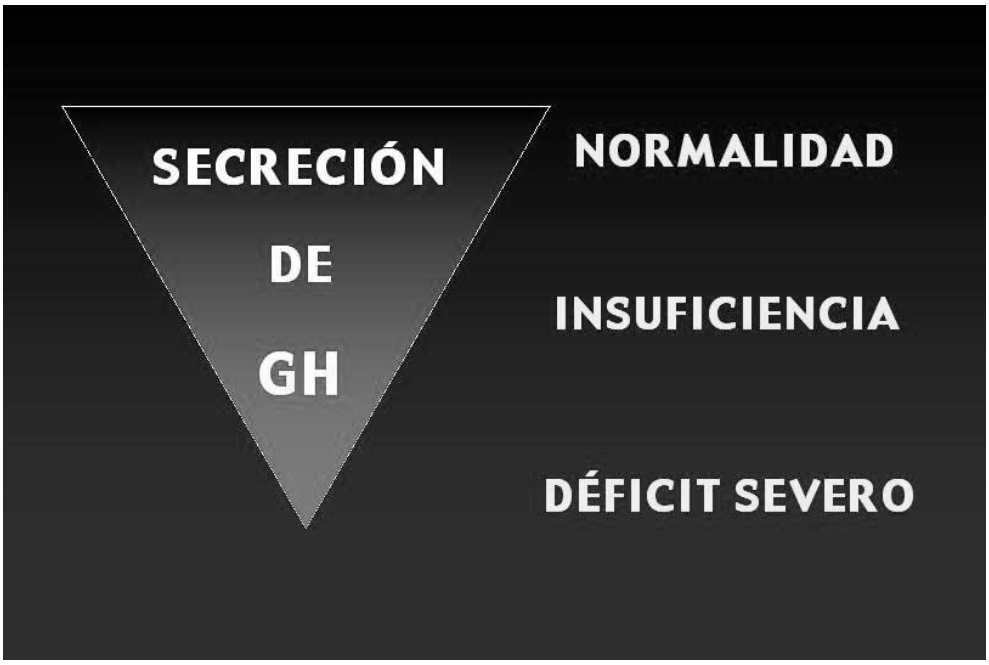



FIG. 3. – Los límites entre normalidad, insuficiencia y déficit de GH no están siempre totalmente delimitados.

La insuficiencia de GH en la infancia puede ser originada por estímulo inadecuado de la célula somatotropa, debido a anomalías funcionales que impiden la acción del GHRH endógeno sobre la GH (deficiencia de GHRH, deficiencia de GH de origen hipotalámico); por inhibición excesiva de la célula somatotropa por exceso de tono somatostatinérgico endógeno; por producción inadecuada de GH, con disminución anatómica o funcional del número de células somatotropas; por factores permisivos deficitarios (deficiencia de hormonas tiroideas o esteroides gonadales, factores nutricionales, etc.) (Shalet y cols., 1998).

Otras hormonas son necesarias para la normalidad del eje de crecimiento. El número de receptores de GHRH y la cantidad de GH sintetizada y almacenada en la célula somatotropa dependen de la exposición a valores normales de hormonas tiroideas, glucocorticoides, niveles de IGFs y esteroides gonadales.

El diagnóstico de un paciente con posible déficit de GH puede completarse con la realización de estudios genético-moleculares, tratados en otro capítulo de este libro, que permitan detectar posibles variaciones a nivel de los receptores en los distintos niveles del eje de crecimiento.

## ESTUDIOS ANALÍTICOS

Las técnicas analíticas actuales permiten analizar en la mayoría de los laboratorios los niveles circulantes de GH, IGFs, IGFBPs y GHBP.

### Determinación de GH plasmática

La determinación de GH plasmática debe realizarse en condiciones basales (ayunas, reposo). El método inicialmente utilizado y que permitió avanzar rápidamente en el conocimiento de la fisiopatología de esta hormona fue basado en las técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) utilizando anticuerpos policlonales (Roth y cols., 1963).

Actualmente, la determinación de GH puede realizarse con anticuerpos específicos monoclonales –método radioinmunométrico– y con técnicas de enzimoanálisis. Es importante en cada centro de trabajo conocer el método y los rangos de normalidad de la determinación de GH y realizar su determinación en laboratorios con control de calidad reconocido.

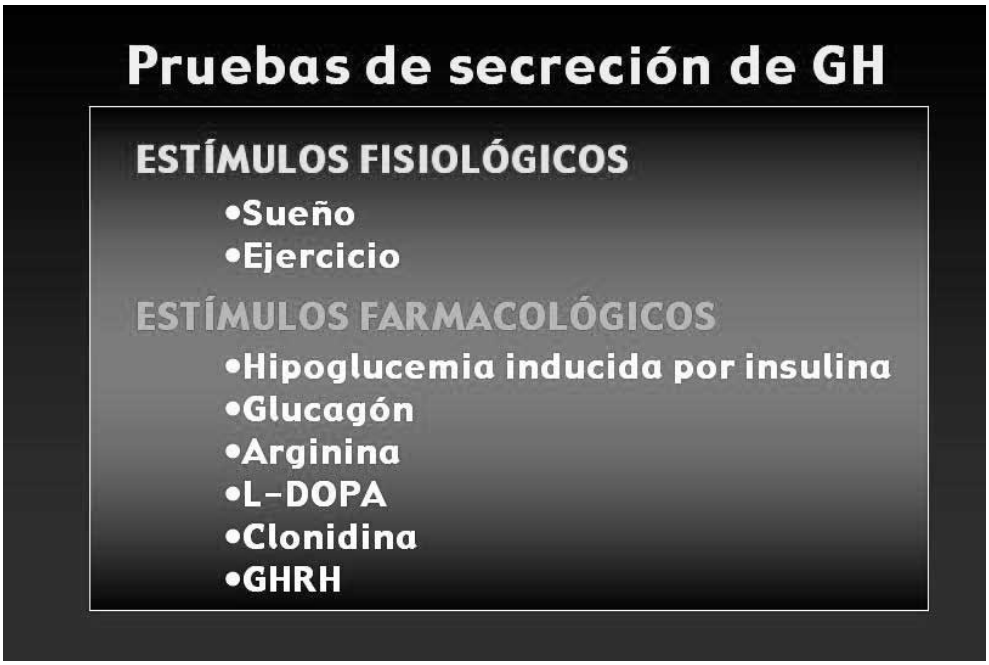
La presencia de un valor indetectable de GH en condiciones basales no es indicativa de insuficiencia de GH. El estudio de la reserva hipofisaria de GH debe basarse en la realización de pruebas de secreción de esta hormona, indicadas en pacientes con criterios auxológicos presentes (Rodríguez-Arnao y cols., 1992; Shalet y cols., 1998).

### Pruebas de estimulación de la secreción de GH

Las pruebas de estimulación de la secreción de GH, fisiológicas o farmacológicas (tabla 1), pueden actuar a nivel hipotálamo-hipofisario, generalmente a través del estímulo de la hormona hipotalámica estimuladora de GH (GHRH), de la inhibición de la hormona hipotalámica inhibidora de GH (somatostatina), o por acción directa sobre la célula somatotropa adenohipofisaria (Gómez-Pan y Rodríguez-Arnao, 1983; Gómez-Pan y Rodríguez-Arnao, 1987; Rodríguez-Arnao y cols., 1986; Giustina y Veldhuis, 1998).

Hay que tener en cuenta que cualquier niño normal puede no responder a una prueba de estímulo determinada, por lo que la ausencia de respuesta a una prueba de estimulación de GH debe confirmarse con una segunda prueba con distinto estímulo (Shalet y cols., 1998). No debe equipararse «no respondedor» con «insuficiente», ya que el rango de respuesta a cada estímulo en sujetos con crecimiento normal es muy amplio (Ghigo y

**TABLA 1. – Pruebas fisiológicas y farmacológicas más utilizadas como estimulación de la secreción de GH**




cols., 1996). También lo contrario puede ser cierto: no es equiparable «respondedor» con «normal».

Los estímulos fisiológicos y farmacológicos utilizados para estudiar la secreción de GH son muy diversos (Ghigo y cols., 1996; Carel y cols., 1997). En la tabla 2 se mencionan cronológicamente las pruebas de estimulación de GH más utilizadas y su primera descripción en la literatura. La técnica de realización, dosis necesarias, efectos secundarios y contraindicaciones han sido ampliamente publicados (Rodríguez-Arnao y cols., 1992; 1993; Argente y cols., 1995; Rosenfeld, 1996; Audí y Granada, 1997) y solamente se mencionarán en este trabajo datos prácticos relevantes sobre las pruebas más utilizadas. La tabla 3 expone las principales causas de alteraciones en la respuesta de GH a estímulos (Rodríguez-Arnao, 1993).

El mayor valor predictivo positivo corresponde a la realización combinada de arginina e insulina (100 %), seguida de clonidina (80 %) e insulina (75 %), siendo el menor el logrado con L-Dopa (56 %) (Ghigo y cols., 1996).

**TABLA 2. – Pruebas de estimulación de GH más utilizadas mencionadas cronológicamente de acuerdo a su primera descripción en la literatura**

En la primera infancia puede diagnosticarse la presencia de secreción de GH por valores elevados en plasma originados incluso por la venopunción con miedo o llanto, ya que es una hormona estrés-dependiente.

Las cifras consideradas como normales en la respuesta de GH a estímulos han variado a lo largo del tiempo. Inicialmente se definía como respuesta insuficiente de GH a un estímulo farmacológico la que presentaba un valor máximo inferior a 5 ng/ml (Kaplan y cols., 1968), estos valores corresponden a insuficiencia severa de GH. Posteriormente, este límite varió a 7 ng/ml (Frasier, 1974). En la actualidad, en base principalmente a la mayor disponibilidad terapéutica, el valor arbitrario considerado «normal» de respuesta de GH tras estímulo es el superior a 10 ng/ml (Rosenfeld y cols., 1995; Ghigo y cols., 1996; Shalet y cols., 1998), cifra que sigue considerándose límite en muchas ocasiones independientemente de la potencia del estímulo empleado.

Los estímulos de elección serán los de menor número de falsos negativos y menores efectos secundarios. En nuestro grupo utilizamos para despistaje inicialmente el estímulo con clonidina y como segundo estímulo, si

**TABLA 3. – Principales causas de la alteración de la respuesta de GH a estímulos**
(Rodríguez-Arnao y cols., 1993)

la respuesta al primero ha sido inferior a 10 ng/ml (negativa), la prueba de hipoglucemia insulínica. En caso de estar contraindicada esta última, utilizaremos ornitina o arginina.

La respuesta de GH menor de 10 ng/ml en dos pruebas de secreción puede ser la base del diagnóstico de insuficiencia o déficit de GH. Un test de estimulación de GH con respuesta superior a 10 ng/ml continúa siendo recomendado para excluir el diagnóstico de deficiencia de GH (Tillman y cols., 1997).

## Hipoglucemia insulínica

El primer estímulo farmacológico establecido para estimular la secreción de GH fue la respuesta a la administración intravenosa de insulina (Roth y cols., 1963). Esta prueba permite conocer, además, la respuesta del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal determinando simultáneamente cortisol/

ACTH. Poderoso estímulo, indicado también para valoración de reserva hipofisaria de GH en el adulto (si no existe cardiopatía isquémica o epilepsia en sus antecedentes médicos). Es necesario comenzar la prueba con glucemia normal y lograr un descenso del 50 % de los niveles basales, con hipoglucemia bioquímica (menor de 50 mg/dl).

Absolutamente contraindicada en pacientes con antecedentes de convulsiones, incluso febriles, tan frecuentes en la infancia y que deben ser excluidas en la anamnesis antes de indicar esta prueba.

En nuestra experiencia son necesarios un personal sanitario bien formado y una estricta vigilancia médica. Siempre debe disponerse de hidrocortisona y de glucosa hipertónica para administración parenteral, aunque una dosis excesiva puede ser la causa de complicaciones incluso letales descritas, por edema cerebral (Shah y cols., 1992).

Los efectos secundarios pueden ser molestos, con sensación clínica de hipoglucemia, pero son bien controlados si se realizan en las condiciones adecuadas (Hall, 1989; Ferrández Longás, 1996).

Las dos pruebas de estímulo de GH necesarias para comprobar una falta de respuesta de esta hormona pueden realizarse escalonadamente. La respuesta positiva (normal) a la primera de ellas empleada evitará la realización del segundo estímulo.

La mayoría de los niños diagnosticados de deficiencia aislada de GH en la infancia presentan secreción normal de GH evaluada tras hipoglucemia insulínica al completar el crecimiento linear (Wacharasindu y cols., 1996).

### Estímulo con clonidina oral

La estimulación de GH con clonidina (Gil-Ad y cols., 1979) puede ser la primera prueba solicitada a un paciente pediátrico con una posible insuficiencia de GH, basándonos en los criterios de eficacia y ausencia de efectos secundarios relevantes.

El empleo de guanfacina, estimulante igualmente a nivel alfa-adrenérgico central, es equiparable en nuestra experiencia y posee menos efectos secundarios (García Ruiz y cols., 1989).

### Priming o cebamiento con estrógenos o andrógenos

La respuesta negativa de GH a estímulos puede positivizarse con pretratamiento con hormonas gonadales unos días antes de realizar nueva-

mente la prueba. Han sido utilizados estrógenos tanto en niños como en niñas (Deller y cols., 1970) o andrógenos en varones (Martin y cols., 1968; Haber, 1993).

Esta administración de esteroides gonadales intenta distinguir entre insuficiencia de GH y no respuesta de GH en la etapa de enlentecimiento fisiológico del crecimiento en la fase prepuberal, antes de iniciar el aumento de la velocidad de crecimiento típico del «estirón puberal». En el primer supuesto, el aumento originado de estrógenos/andrógenos no normalizaría la secreción tras estímulo de GH. En el segundo caso, origina una normalización de la respuesta de GH al estímulo utilizado, siendo identificados estos pacientes como retraso constitucional del crecimiento.

Estaría indicado realizar el cebamiento ante una respuesta negativa de GH a estímulo farmacológico en niños-niñas clínicamente prepuberales y con edad ósea igual o superior a once años en varones y a diez años en niñas (Haber, 1993; Marin y cols., 1994).

## GHRH

La existencia de esta hormona hipotalámica estimuladora de la síntesis y liberación de GH fue postulada por Seymour Reichlin ya en 1960, pero su identificación no fue lograda hasta 1982 por dos grupos trabajando simultáneamente (Guillemin y cols., 1982; Rivier y cols., 1982). La identificación, aislamiento y síntesis del GHRH supuso la culminación de décadas de trabajo sobre la fisiología de las hormonas hipotalámicas.

La capacidad secretora de la célula somatotropa adenohipofisaria puede ser evaluada con la administración de GHRH exógeno recombinante (GHRH 1-29; 1-40; 1-44), utilizando dosis de 1-2 µg/kg iv (Gómez-Pan y Rodríguez-Arnao, 1983; Gómez-Pan y Rodríguez-Arnao, 1987; Rodríguez-Arnao y cols., 1992; Rodríguez-Arnao y Gómez-Pan, 1999).

La respuesta de GH al test de GHRH es una prueba de reserva hipofisaria de GH y, por lo tanto, no debe ser empleada como prueba diagnóstica de déficit de GH. Origina un pico de respuesta de GH superior al de otros estímulos, con distinta variabilidad modulable según el tono somatostatinérgico endógeno.

Su utilidad es en el diagnóstico de localización de un déficit de GH. El empleo del GHRH exógeno ha permitido conocer que el 85 % de las insuficiencias de GH son debidas a falta de estímulo de GHRH endógeno (insuficiencia de GH hipotalámica).

La respuesta positiva, con picos de secreción de GH de 30-50 ng/ml tras GHRH, está presente en pacientes con déficit clásico de GH, de causa orgánica o idiopática, que precisan tratamiento con hrGH y cuyo diagnóstico se basa en la ausencia de respuesta de GH a dos tests farmacológicos.

## Péptidos liberadores de GH (GHRPs)

Los péptidos liberadores de GH han sido empleados desde su descripción inicial por Bowers (Bowers y cols., 1984), habiendo logrado hasta la actualidad numerosas moléculas peptídicas, de pequeño tamaño (siete a tres aminoácidos), y con gran capacidad liberadora de GH: GHRP-1, GHRP-2, GHRP-6, MK-0677, CP-424391, Ipamorelin (Chapman y cols., 1997).

Todos ellos son activos por vía intravenosa, intranasal, subcutánea y oral, con gran potencialidad terapéutica en la deficiencia de GH, sin haberse demostrado desensibilización de GH tras la administración prolongada de estos péptidos, aún en fase experimental como tratamiento de la insuficiencia de GH (Korbonits y Grossman, 1995; Chappel, 1999).

Actúan a nivel hipotalámico o por acción directa sobre la célula somatotropa (Bowers, 1993; Ghigo y cols., 1998). La mayoría son estimuladores selectivos de GH, aunque GHRP-6 y GHRP-2 actúan también estimulando débilmente la secreción de cortisol/ACTH.

Los péptidos estimuladores de GH son inactivos en los pacientes con sección del tallo hipofisario (Hayashi y cols., 1993; Pombo y cols., 1995), por lo que pueden ser empleados como prueba diagnóstica diferencial en esta patología.

## Piridostigmina

La piridostigmina, inhibidor de la enzima colinesterasa, induce una disminución de los niveles de somatostatina endógena, aumentando la respuesta de GH a estímulos.

La utilización de un estímulo farmacológico de GH combinado con piridostigmina (por ejemplo, arginina) puede ser de utilidad para diagnosticar una insuficiencia de GH en pacientes con obesidad, clásicamente no respondedores a los estímulos farmacológicos de la GH (Ghigo y cols., 1996).

El test de GHRH combinado con piridostigmina no puede ser utilizado para distinguir entre niños deficitarios de GH y normales, ya que, como se

ha mencionado en relación al test de GHRH, la mayoría de los casos de deficiencia/insuficiencia de GH son secundarios a disfunción hipotalámica, con respuesta normal de GH a la administración aislada o combinada de GHRH exógeno (Rodríguez-Arnao y cols., 1992; Ghigo y cols., 1996; Shalet y cols., 1998).

## Valoración de la secreción espontánea de GH

La secreción de GH se realiza de forma pulsátil y sus niveles circulantes son indetectables durante muchas horas, presentando aproximadamente ocho picos máximos en las 24 horas del día. La determinación de la secreción espontánea de GH debe realizarse al menos durante 8-12 horas y en la fase de mayor frecuencia y amplitud de pulsos de GH: durante la noche y con sueño profundo. Es imprescindible su determinación para el diagnóstico de la denominada disfunción neurosecretora de GH (Spiliotis y cols., 1984).

Es característica la disminución de la secreción espontánea de GH en pacientes que presentan talla baja y velocidad de crecimiento disminuida secundaria a irradiación craneal, manteniendo respuesta normal de GH a estímulos farmacológicos (Blatt y cols., 1984).

La secreción espontánea de GH no debe emplearse como primera prueba diagnóstica de la insuficiencia de GH. Además de los inconvenientes citados, la secreción espontánea puede ser normal inicialmente en niños con déficit de GH (Rose y cols., 1988).

Los resultados son reproducibles para los distintos grupos analizados pero se han reportado variaciones excesivas intraindividuales (Zadik y cols., 1990). Completar el estudio durante las 24 horas del día es más caro y laborioso, con el inconveniente de duplicar extracciones y no aportar mayor información, por lo que en lugar de prueba diagnóstica se emplea más frecuentemente como instrumento de estudio de la fisiología de la GH (Shalet y cols., 1998; Thorner y cols., 1998).

Estudiar la secreción espontánea requiere hospitalización, instalaciones y personal sanitario adecuados. En nuestra Unidad, las extracciones de 1 ml de sangre por canulación se realizan cada 30 minutos durante 12 horas. Se reserva esta prueba para pacientes con datos auxológicos indicativos de insuficiencia de GH pero con respuesta normal a una prueba farmacológica de estimulación de GH. Puede ser de utilidad en fases de insuficiencia de GH durante la pubertad, susceptible de mejoría con GH exógena, criterio terapéutico actualmente admitido en nuestro país como financiable sanitariamente.

## IGFs

En la figura 4 se resumen las principales características de estos péptidos similares a la insulina (IGFs) (Baumann, 1992; Juul y cols., 1994). Los niveles de IGF-I son dependientes de las concentraciones de GH y se mantienen estables en la circulación debido a su unión a proteínas transportadoras específicas (IGFBPs).

Su determinación inicialmente fue propuesta incluso como sustitutoria de las pruebas de estimulación de GH, pero carece de especificidad en los pacientes con insuficiencia de GH. Los valores circulantes de IGF-I varían con la edad y el estadio de desarrollo puberal (Argente y cols., 1993). No existe correlación entre el nivel de IGF-I y el estado de secreción de GH. En un 18 % de pacientes con deficiencia de GH los valores de IGF-I se encontraron dentro de valores considerados normales y en un 32 % de sujetos con crecimiento normal pueden encontrarse niveles de IGF-I disminuidos (Juul y cols., 1994).

FIG. 4. – Principales características del factor de crecimiento insulino-afín tipo I (IGF-I) (Baumann, 1992; Juul y Skakkebaek, 1997).

Los niveles de IGF-I libre parecen tener mayor utilidad para predecir la respuesta al tratamiento con GH (Kawai y cols., 1999).

## IGFBPs

El IGF-I circula unido a proteínas transportadoras específicas (IGFBPs) principalmente a IGFBP-3 formando un complejo ternario con la subunidad ácido-lábil (ALS) de aproximadamente 150 kDa (fig. 5). Ambas fracciones son dependientes de los niveles de GH (Juul y Skakkebaek, 1997). Los niveles circulantes de IGFBP-3 están relacionados con los valores de IGF-I e IGF-II. Las determinaciones de IGFBP-3 o de ALS son indicativas, pero no discriminatorias, del estado secretorio de GH (Baumann, 1992; Juul y Skakkebaek, 1997).

Los pacientes con déficit severo de GH presentan valores de IGF-I e IGFBP-3 por debajo del percentil 5 de los valores normales para su edad,

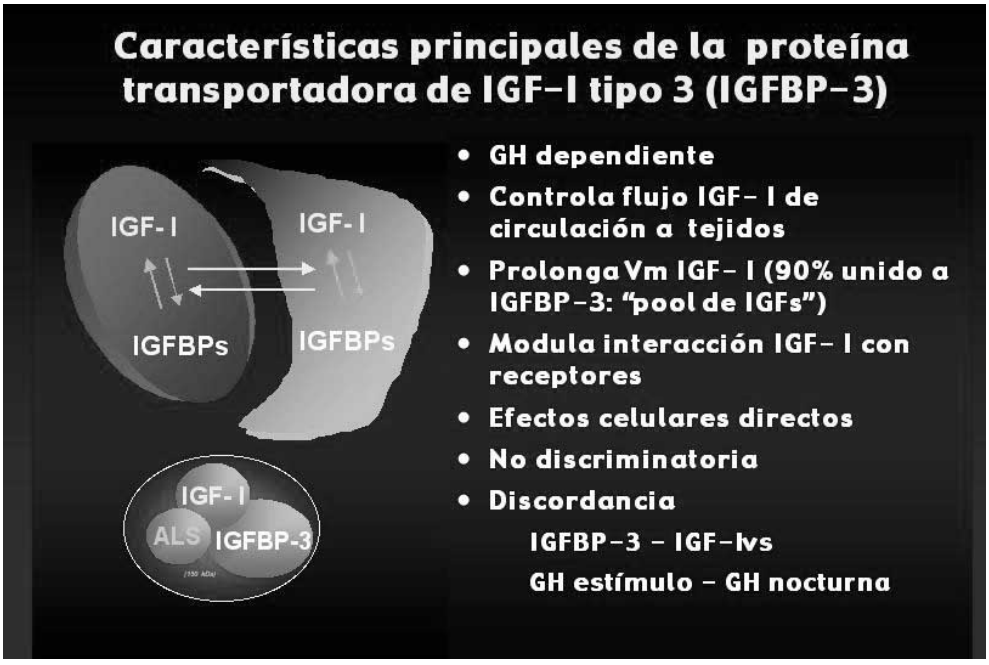



FIG. 5. – Características de la principal proteína transportadora de IGF-I, la IGFBP-3. El IGF-I circula unido a la IGFBP-3 formando un complejo ternario de aproximadamente 150 kDa con la subunidad ácido-lábil (ALS) (Juul y Skakkebaek, 1997).

pero los resultados se superponen con los valores normales en la insuficiencia intermedia de GH.

La determinación de IGF-I e IGFBP-3 es importante para distinguir a los pacientes con insensibilidad a GH por alteraciones genéticas totales o parciales del receptor de GH. Estos casos presentarían valores elevados de GH asociados a niveles disminuidos de IGF-I e IGFBP-3 (Savage y cols., 1993).

Distintas causas (tabla 4) pueden alterar los niveles de IGF-I así como los de IGFBP-3 (Rodríguez-Arnao y cols., 1993; Achermann y cols., 1999).

## GHBP

La GH circula en plasma unida a la proteína GHBP. La GHBP tipo I, de alta afinidad (45 % de GH circulante), proviene, por clivaje proteolítico, de la porción extracelular del receptor de GH y su determinación puede equipararse a la actividad del receptor de GH (Clayton y cols., 1999). La

**TABLA 4. – Causas principales de alteraciones en los niveles de IGF-I y de IGFBP-3**
(Rodríguez-Arnao y cols., 1993; Achermann y cols., 1999)

GHBP tipo II, de baja afinidad, representa aproximadamente un 5 % de la GH circulante.

El receptor de GH, en sus distintos dominios, estaría afectado en los síndromes de insensibilidad a la GH (incluye el inicialmente denominado «síndrome de Laron»). Se caracterizan estos pacientes por niveles elevados de GH con concentraciones muy bajas de IGF-I y de IGFBP-3. Sin embargo, estos pacientes pueden presentar niveles de GHBP normales, correspondiendo a un amplio espectro de alteraciones entre las que podemos incluir la talla baja anteriormente denominada idiopática con afectación familiar (talla familiar de al menos uno de los progenitores inferior a 2,5 SDS) (Clayton y cols., 1999).

En pacientes oncohematológicos con déficit de GH postratamiento con radioterapia, la secreción de GH al estímulo con hipoglucemia insulínica está conservada; sin embargo, presentan un descenso de los niveles circulantes de IGF-I, IGFBP-3 y GHBP. Los niveles de GHBP pueden elevarse en pacientes obesos y tras tratamiento con estrógenos, y disminuir en pacientes con malnutrición, diabetes mellitus o leucemia. Sus valores se correlacionan inversamente con los niveles de GH en 24 horas, expresando posiblemente la acomodación a los niveles utilizables de GH (Reiter y Rosenfeld, 1998).

## OTRAS PRUEBAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE GH

### Determinación de IGF-I, IGFBP-3 y ALS en papel de filtro

La técnica para determinar IGF-I, IGFBP-3 y ALS en papel de filtro ha sido recientemente descrita. Su mayor utilidad es para realizar el control de la eficacia terapéutica de la hormona de crecimiento, evitando, al poder remitirse la muestra por correo, las revisiones clínicas frecuentes (Camacho-Hubner y cols., 1999).

### Determinaciones de GH, IGF-I e IGFBP-3 en orina

Los métodos inmunorradiométricos permiten determinar GH en orina. Sin embargo, podría ser una prueba de utilidad para el exceso de GH (gigantismo, acromegalia), no para el déficit de GH, ya que no discrimina entre los valores correspondientes a déficit de GH y talla baja idiopática (Tillman y cols., 1997).

La determinación de IGF-I e IGFBP-3 en orina es un método no invasivo, que correlaciona con los niveles en sangre, pero no es discriminativo ni tiene lugar para el diagnóstico de la deficiencia de GH (Gill y cols., 1997).

### GH-20-kDa plasmática

La secreción hipofisaria de GH está representada por la forma circulante de GH-22-kDa en un 70-75 %. La GH-20-kDa representa el pool circulante siguiente en importancia (Rosenfeld y cols., 1995). Específica de GH-20-kDa es la GHBP tipo III.

Tsushima y cols. (1999) han descrito un método enzimoinmunométrico específico que permite detectar hGH-20-kDa en plasma y que podrá aportar información complementaria sobre la secreción de esta fracción hormonal en la insuficiencia de GH.

## PRUEBA AUXOLÓGICA DE INSUFICIENCIA DE GH

La publicación del trabajo de Werther (1996) refrendó el criterio de tratar con hrGH exógena a los niños que presentan criterios auxológicos (fenotipo armónico, talla baja menor del percentil 3, velocidad de crecimiento menor del percentil 25 para la edad ósea) indicativos de poder beneficiarse de este tratamiento, independientemente de la respuesta de GH a estímulos farmacológicos.

El estudio estándar fue efectuado en los pacientes que recibieron tratamiento con GH (respuesta de GH a dos pruebas farmacológicas, determinación de IGF-I, IGFBP-3, edad ósea, localización orgánica), sin depender del resultado el criterio terapéutico.

Más de 3.100 niños fueron incluidos, 12,5 % de ellos diagnosticados mediante cariotipo de síndrome de Turner. Un 35 % del total correspondían a insuficiencia de GH (pico de GH menor de 10 ng/ml en respuesta a dos estímulos farmacológicos).

Desde 1994 continúa este grupo el empleo terapéutico de GH con criterios auxológicos, incluyendo por los resultados obtenidos únicamente a los pacientes con talla por debajo del percentil uno. El tratamiento con hrGH cesa al alcanzar la edad ósea de 13,5 años en las niñas y 15,0 años en los niños. El número de pacientes incluidos para terapia con hrGH es similar a los incluidos por criterios analíticos actualmente en vigor en otros países y

evita la negación del tratamiento a los niños que, con los mencionados datos clínicos, responden «adecuadamente» a los estímulos farmacológicos.

## PRUEBAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE GH

Las distintas causas de deficiencia/insuficiencia de GH (tabla 5) deben diferenciarse utilizando pruebas de imagen complementarias del diagnóstico analítico.

Las pruebas de imagen más utilizadas son comentadas de forma excelente por Rovira y cols. (1997).

1. **Edad ósea.** Muy útil para diferenciar entre retraso de talla de origen familiar (edad ósea similar a edad cronológica), retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (edad ósea inferior a edad cronológica), pero no tan valorable en el déficit de GH (edad ósea también inferior a edad cronológica).

**TABLA 5. – Distintas causas de deficiencia/insuficiencia de GH**

2. **Radiografía lateral de cráneo.** Puede informar del tamaño de la hipófisis (no hay relación directa con la función) o principalmente ser utilizada para estudiar posibles signos de hipertensión intracraneal que indicarían una posible causa orgánica en la deficiencia de GH.

3. **Resonancia magnética nuclear (RMN).** Es imprescindible realizar este estudio ante la presencia de déficit severo de GH y en todos los casos de hipopituitarismo múltiple, para confirmar o descartar lesiones orgánicas, por ejemplo, un tumor muy frecuente en la infancia, el craneofaringioma (fig. 6), o una alteración congénita como la holoprosencefalia (fig. 7), que precisarán completar la actitud diagnóstica y terapéutica. Es recomendable realizar RMN del área hipotálamo-hipofisaria incluso en insuficiencia de GH o en déficit aislado de GH, por la posible presencia de lesiones típicas (neurohipófisis ectópica, ausencia de tallo hipofisario, hipoplasia hipofisaria) (fig. 8), que suelen evolucionar a hipopituitarismo múltiple y precisan seguimiento periódico, incluso en la edad adulta (Mendonca y cols., 1999).

FIG. 6. – Resonancia magnética nuclear (RMN) y déficit de GH: Craneofaringioma.

FIG. 7. – Resonancia magnética nuclear (RMN) y déficit de GH: Holoprosencefalia.

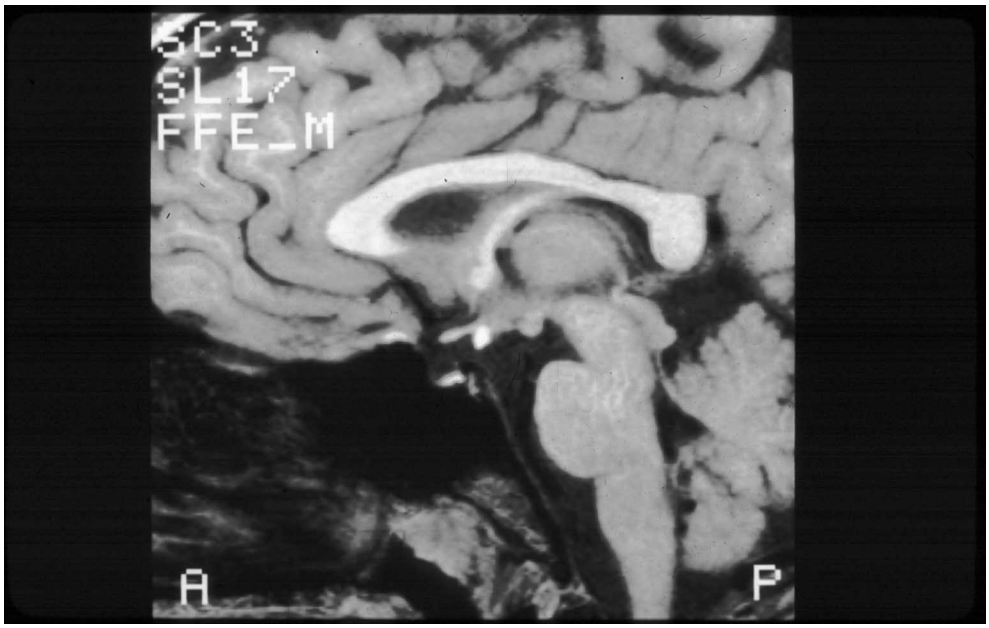



FIG. 8. – Resonancia magnética nuclear (RMN) y déficit de GH: Lesiones típicas del déficit orgánico de GH (neurohipófisis ectópica, ausencia de tallo hipofisario, hipoplasia hipofisaria).

## RESUMEN

La valoración de un niño con una posible deficiencia/insuficiencia de GH puede realizarse actualmente según se esquematiza en el algoritmo presentado en la figura 9 (Rosenfeld, 1996; Reiter y Rosenfeld, 1998; Shalet y cols., 1998).

Inicialmente se debe realizar una valoración clínica y analítica general que excluya causas orgánicas como insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo o cardiopatías. El fenotipo debe ser armónico para dirigir el estudio hacia insuficiencia de GH. La anamnesis familiar puede derivar el estudio hacia alteraciones genéticas moleculares del receptor de GH o a insensibilidad periférica a la acción de GH (tratadas en otros capítulos).

Las determinaciones basales de IGF-I, IGFBP-3 y asegurar que la función tiroidea es normal ($T_4$ libre y TSH plasmática), pueden ser suficientes para observar durante un tiempo adecuado la velocidad de crecimiento.

FIG. 9. – Esquema de la valoración de un paciente pediátrico con posible deficiencia/insuficiencia de GH (Rosenfeld, 1996; Reiter y Rosenfeld, 1998; Shalet y cols., 1998).

La respuesta de GH a estímulo farmacológico puede ser disociada, pero basta un pico superior a 10 ng/ml para continuar el estudio, si es preciso, de la secreción espontánea de GH.

En caso de insuficiencia de GH se debe completar el estudio de localización realizando RMN y, si existen alteraciones orgánicas asociadas, realizar periódicamente la valoración de la función adenohipofisaria completa, comenzando el tratamiento hormonal sustitutivo que sea necesario (Rodríguez-Arnao y Gómez-Pan, 1999).

El hipopituitarismo familiar por mutaciones del gen del Pit-1 y el Prop-1, factores de transcripción hipofisarias, se expresa en las células somatotropas, lactotropas y tirotropas de la hipófisis anterior, dando lugar a una expresión insuficiente de estos factores en la adenohipófisis (Lamberts y cols., 1999).

En estos pacientes y en los que presentan alteraciones orgánicas (neurohipófisis ectópica, ausencia de tallo hipofisario, hipófisis hipoplásica) debe realizarse el estudio del posible déficit combinado de hormona de crecimiento, de prolactina y de tirotropina (TSH), y mantener revisiones periódicas a lo largo de su vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Achermann JC, Brook CGD, Robinson ICAF, Matthews DR, Hindmarsh PC. Peak and trough growth hormone (GH) concentrations influence growth and serum insulin like growth factor-1 (IGF-1) concentrations in short children. *Clin. Endocrinol.,* 50:301-308, 1999.
2. Argente J, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Hervás F, Stene M, Hernández M. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone-binding proteins in a healthy Spanish pediatric population: age- and sex-related changes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 77:1522-1528, 1993.
3. Argente J, Carrascosa A, Gracia R. Pruebas funcionales en endocrinología pediátrica y de la adolescencia. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*, pp. 1.075-1.117. Eds.: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F. Edimsa, Madrid, 1995.
4. Audí Parera L, Granada Ybern ML. Valores de referencia en endocrinología pediátrica. En*: Tratado de Endocrinología Pediátrica,* 2.ª ed., pp. 1.293-1.358. Ed.: Pombo Arias M. Díaz de Santos, Madrid, 1997.
5. Baumann G. Diagnostic implications of growth hormone binding proteins. *J. Pediatr. Endocrinol.,* 5:31-51, 1992.
6. Blatt J, Bercu BB, Gillin JC, Mendelson WB, Poplack MD. Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *J. Pediatr.,* 104:182-186, 1984.

7. Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA. On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology,* 114:1537-1545, 1984.
8. Bowers CY. GH releasing peptides. Structure and kinetics. *J. Pediatr. Endocrinol.,* 38:87-91, 1993.
9. Buckler JMH. Exercise as a screening test for growth hormone release. *Acta Endocrinol.,* 69:219-229, 1972.
10. Camacho-Hubner C, Khosravi J, Coyte D, Miraki-Moud F, Jivanji N, Diamandis A, Mistry J, Monson P, Walton P, Besser GM. Usefulness of filter paper determinations of serum IGF-I, IGFBP-3 and ALS in titration of GH treatment in hypopituitary adults. The Endocrine Society´s 81st Annual Meeting, P2-565, 400, 1999.
11. Carel JC, Tresca JP, Letrait M, Chaussain JL, Lebouc Y, Job JC, Coste J. Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: A population register-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 82:2117-2121, 1997.
12. Chapman IM, Pescovitz OH, Murphy G, Treep T, Cerchio KA, Krupa D, Gertz B, Polvino WJ, Skiles EH, Pezzoli SS, Thorner MO. Oral administration of growth hormone (GH) releasing peptide-mimetic MK-677 stimulates the GH/insulin-like growth factor-I axis in selected GH-deficient adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 82:3455-3463, 1997.
13. Chappel S, Can GHRH or GH secretagogues re-initiate pituiry y GH pulsatility? *Clin. Endocrinol.,* 50:547-556, 1999.
14. Clayton PE, Freeth JS, Norman MR. Congenital growth hormone insensitivity syndromes and their relevance to idiopathic short stature. *Clin. Endocrinol.,* 50:275-283, 1999.
15. Deller JJ, Boulis MW, Harris WE, Hutsell TC, Garcia JF, Linfoot JA. Growth hormone response patterns to sex hormone administration in growth retardation. *Am. J. Med. Sci.,* 259:292-296, 1970.
16. Devesa J, Lima L, Tresguerres JAF. Neuroendocrine control of growth hormone secretion in humans. *TEM,* 5:175-183, 1992.
17. Ferrández Longás A. Controversias en el diagnóstico del déficit de GH en adultos de iniciación en la infancia. *Rev. Horm. Factores Crecim.,* 2:15-22, 1996.
18. Frasier SD. A review of growth hormone stimulation tests in children. *Pediatrics,* 53:929-937, 1974.
19. García Ruiz ML, Rodríguez Arnao MD, Mancheño Rico E, Teruel Francisco MC, Gómez-Pan A. Valoración de la hormona de crecimiento: comparación entre un estímulo fisiológico (ejercicio) y estímulos farmacológicos (clonidina/guanfacina). *An. Esp. Pediatr.,* 30:163-165, 1989.
20. Ghigo E, Arvat E, Camanni F. Orally active growth hormone secretagogues: state of the art and clinical perspectives. *Ann. Med.,* 30:159-168, 1998.
21. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, Bartolotta E, Dammacco F, Camanni F. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 81:3323-3327, 1996.
22. Gil-Ad I, Opper E, Laron Z. Oral clonidine as a growth hormone stimulation test. *Lancet,* ii:278-280, 1979.
23. Gill MS, Whatmore AJ, Tillman V, White A, Addison GM, Price DA, Clayton PE. Urinary IGF and IGF binding protein-3 in children with disordered growth. *Clin. Endocrinol.,* 46:483-492, 1997.

24. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth secretion in experimental animals and the human. *Endocrine Reviews,* 19:717-797, 1998.
25. Gómez-Pan A, Rodríguez-Arnao MD. Somatostatin and growth hormone releasing factor: synthesis, location, metabolism and function. *Clin. Endocrinol. Metab.,* 12:469-507, 1983.
26. Gómez-Pan A, Rodríguez-Arnao MD. Growth hormone treatment and circulating thyroxine. *Lancet,* 1:1030-1031, 1986.
27. Gómez-Pan A, Rodríguez-Arnao MD. The GHRH European Multicenter Study Group. Growth hormone (GH) response to a single intravenous injection of synthetic GH-releasing hormone in prepubertal children with growth failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 65:387-394, 1987.
28. Gómez-Pan A, Rodríguez-Arnao MD. Interaction of growth hormone releasing hormone (GHRH) with other hormones and neurotransmitters. En: *Biosynthetic Growth Hormone and Growht Hormone Releasing Hormone: Basic and Clinical Aspects.* Eds.: Chiumelo G, Natale B. Raven Press, Nueva York, 1988.
29. Gómez-Pan A, Rodríguez-Arnao MD, Oriol-Bosch A. Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de la hormona de crecimiento (GRF). En*: Neuroendocrinología. Aspectos Básicos y Clínicos,* pp. 459-465. Eds.: Schiaffini O, Martini L, Motta M, Tresguerres JAF. Salvat, Barcelona, 1985.
30. Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, Easch F, Ling N, Wehrenberg WB. Growth hormone releasing factor from a pancreatic tumour that caused acromegaly. *Science,* 218:585-587, 1982.
31. Haber HP. How and when to carry out standard growth hormone stimulation tests. Pros and cons of oestrogen pretreatment. *Highlights,* 1:8-9, 1993.
32. Hall R. Tests of hypothalamic-pituitary function. En: *Fundamentals of Clinical Endocrinology.* Eds.: Hall R & Besser GM. Churchill Livingstone, Londres, 1989.
33. Hayashi S, Kaji H, Ohashi S, Abe H, Chihara K. Effect of intravenous administration of growth hormone-releasing peptide on plasma growth hormone in patients with short stature. *Clin. Pediatr. Endocrinol.,* 2 (S2):69-74, 1993.
34. Juul A, Bang P, Hertel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K, Muller J, Hall K, Skakkebaek NE. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size and body mass index. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 78:744-752, 1994.
35. Juul A, Skakkebaek NE. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor binding protein 3. *J. Pediatr.,* 130:197-204, 1997.
36. Kaplan SL, Abrams CA, Bell JJ, Conte FA, Grumbach MM. Serum growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia in disorders of growth. *J. Pediatr.,* 67:956-959, 1965.
37. Kaplan SL, Abrams CAL, Bell JJ, Grumbach MM. Growth and growth hormone. Changes in serum level of growth hormone following hypoglycaemia in 134 children with growth retardation. *Pediatr. Res.,* 2:43-63, 1968.
38. Kawai N, Kanzaki S, Takano-Watou S, Tada C, Yamanaka Y, Miyata T, Oka M, Seino Y. Serum free insulin-like growth factor I (IGF-I), total IGF-I, and IGF-binding protein-3 concentrations in normal children and children with growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 84:82-89, 1999.
39. Knopf RF, Conn JW, Fajans SS. Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino acids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 25:1140-1144, 1965.

40. Korbonits M, Grossman AB. Growth hormone releasing peptide and its analogues. *TEM,* 6:43-48, 1995.
41. Lamberts SWJ, de Herder HH, van der Lely AJ. Insuficiencia hipofisaria. *Lancet,* 33:40-47, 1999.
42. Marin G, Domene HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler Jr GB. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardised treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 79:537-541, 1994.
43. Martin LG, Clark JW, Connor TB. Growth hormone secretion enhanced by androgens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 28:425-428, 1968.
44. Mendonca BB, Osorio MGF, Latronico AC, Estefan V, Lo LSS, Arnhold JP. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301, G302 in the PROP1 gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 84:942-945, 1999.
45. Mitchell ML, Byrne MJ, Silver J. Growth hormone release by glucagon. *Lancet,* 1:289-290, 1969.
46. Parker ML, Hammond JM, Daughaday WH. The arginine provocative test: an aid in the diagnosis of hyposomatotropism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 27:1129-1136, 1967.
47. Penny R, Blizzard RM, Davis WT. Sequential arginine and insulin tolerance tests on the same day. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 29:1499-1501, 1968.
48. Pombo M, Barreiro J, Peñalva A, Peino R, Diéguez C, Casanueva FF. Absence of growth hormone (GH) secretion after the administration of either GH-releasing hormone (GHRH), GH-releasing peptide (GHRP-6) or GHRH plus GHRP-6 in children with neonatal pituitary stalk transection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 80:3180-3184, 1995.
49. Reichlin S. Neuroendocrinology. En: *Williams Textbook of Endocrinology,* 9.ª ed., pp. 165-248. Eds.: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998.
50. Reiter EO y Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. En: *Williams Textbook of Endocrinology,* 9.ª ed., pp. 1.427-1.507. Eds.: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998.
51. Rivier J, Spiess J, Thorner M, Vale W. Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumour. *Nature,* 300:276-278, 1982.
52. Rodríguez-Arnao J, Gómez-Pan A. Exploración de la función adenohipofisaria. En: *Endocrinología Básica y Clínica.* Eds.: Tresguerres JAF, Aguilar E, Devesa J, Moreno B. Síntesis, Madrid, 1999.
53. Rodríguez-Arnao MD, Jordán V, Diéguez C, Lazareno NL, Mancheño E, Scanlon MF, Gómez-Pan A. Diagnostic use of Growth Hormone Releasing Factor. *Hormone Research,* 24:223-225, 1986.
54. Rodríguez-Arnao J, Miell JP, Ross R. Influence of thyroid hormones on the GH-IGF-I axis. *TEM,* 4:169-173, 1993.
55. Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez J, Apaolaza I, Gómez-Pan A. Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento. En*: Retrasos del Crecimiento,* pp. 351-382. Eds.: Moreno Esteban B, Tresguerres JAF. Díaz de Santos, Madrid, 1992.
56. Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez MD, Gómez-Pan A. Trastornos del crecimiento. Aspectos endocrinológicos. *Medicine,* 6:1294-1302, 1993.
57. Rose SR, Ross JL, Uriarte M, Barnes KM, Cassorla FG, Cutler Jr GB. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency. *N. Engl. J. Med.,* 319:201-207, 1988.

58. Rosenfeld RG. Disorders of growth hormone and insulin-like growth factor secretion and action. En: *Pediatric Endocrinology,* pp. 117-169. Sperling MA, Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.
59. Rosenfeld RG, Albertsson-Wickland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL, Lafranchi S, Lippe B, Loriaux L, Melmed S, Preece MA, Ranke MB, Reiter EO, Rogol AD, Underwood LE, Werther GA. Diagnostic controversy: The diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 80:1532-1540, 1995.
60. Roth J, Glick SM, Yalow RS, Berson SA. Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone. *Science,* 140:987-989, 1963.
61. Rovira Gols A, Zauner Jakubik M, Bertomeu Vallecillo S. Diagnóstico por imagen en endocrinología pediátrica. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica,* 2.ª ed., pp. 1.255-1.292. Ed.: Pombo Arias M. Díaz de Santos, Madrid, 1997.
62. Savage MO, Blum WF, Ranke MB, Postel-Vinay MC, Cotterill AM, Hall K, Chatelain PG, Preece MA, Rosenfeld RG. Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 77:1465-1471, 1993.
63. Shah A, Stanhope R, Matthew D. Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. *British Medical Journal,* 304:173-174, 1992.
64. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocrine Reviews,* 19:203, 1998.
65. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction: a treatable cause of short stature. *JAMA,* 251:2223-2230, 1984.
66. Thorner MO, Vance ML, Laws ERJr, Horwath E, Kovacs K. The anterior pituitary. En: *Williams Textbook of Endocrinology,* 9.ª ed., pp. 249-340. Eds.: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. WB Saunders Company, Philadelphia, 1998.
67. Tillman V, Buckler JMH, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JKH, Addison MG, Gill MS, Whatmore AJ, Clayton PE. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 82:531-535, 1997.
68. Tsushima T, Katoh Y, Miyachi Y, Chihara K, Taramoto A, Irie M, Hashimoto Y, Study Group of 20k hGH. Serum concentrations of 20 human growth hormone (20k hGH) measured by a specific enzyme-linked immunoabsorbent assay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 84:317, 1999.
69. Zadik Z, Chalew SA, Kowarski A. Assessment of growth hormone secretion in normal stature in children using 24 hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 71:932-936, 1990.
70. Wacharasindu S, Cotterill AM, Camacho-Hubner C, Besser GM, Savage MO. Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. *Clin. Endocrinol.,* 45:553-556, 1996.
71. Werther GA. Growth hormone measurements vs. Auxology in treatment decision: the Australian experience. *J. Pediatr.,* 128:47-51, 1996.

# 4

# Deficiencia y resistencia genética de GH

J. ARGENTE OLIVER

## INTRODUCCIÓN

La deficiencia o insuficiencia en hormona de crecimiento (GH), ya congénita, ya adquirida, la resistencia clásica o parcial a la acción de la GH y la deficiencia pura en el factor de crecimiento semejante a la insulina número I (IGF-I), provocan una deficiencia en IGF-I, conduciendo a una velocidad de crecimiento patológicamente disminuida y, en consecuencia, a la adquisición de una talla baja que debe ser convenientemente diagnosticada y tratada para que el paciente adquiera una talla definitiva similar a su talla genética.

El análisis de los aspectos genéticos de la deficiencia de secreción de hormona de crecimiento (GH) y de los factores de crecimiento (IGFs), así como de la resistencia a la acción de la GH, ha proporcionado el descubrimiento de nuevas enfermedades merced a los progresos efectuados en el conocimiento de la biología molecular. De este modo, en la actualidad puede procederse al diagnóstico de deleciones o mutaciones en los genes GH1, Pit1, Prop1, Hesx1, rGHRH, rGH e IGF-I. La posible implicación de otros factores de transcripción [RPX, PITX1 (5q31), PITX2 (4q25-q26), Lhx3 (9q34.3), Isl1 (5q)] en la producción de deficiencia congénita de GH en humanos, se encuentra en fase de investigación.

Mientras que la mayoría de los casos de deficiencia genética de GH son esporádicos y se atribuyen a agresiones o anomalías del desarrollo, entre un 5-30 % de los pacientes presentan un familiar de primer grado también afecto, lo que sugiere una posible causa genética. La existencia de evidencias de factores ambientales o anomalías anatómicas hipotálamo-hipofisarias en estudios de resonancia magnética nuclear es inferior al 20 % de los casos espo-

rádicos de déficit de GH. No obstante, es posible que el cálculo de un 5-30 % de casos familiares se encuentre subestimado. En efecto, una proporción significativa de casos esporádicos, sin causa orgánica demostrable, pueden tener una etiología genética. Éstos podrían representar mutaciones *de novo* o defectos hereditarios que por razones de azar no se han manifestado o detectado en otros miembros de la familia. Además, muchos casos familiares pasan inadvertidos como consecuencia de que, en los trastornos autosómicos recesivos, como son la mayoría de los cuadros clínicos genéticos, la probabilidad de que dos padres portadores tengan un hijo afecto es de 1/4. Por consiguiente, la probabilidad de tener dos hijos con la enfermedad y con ello provocar la sospecha de enfermedad hereditaria es de 1/16.

En la actualidad se conocen al menos cuatro tipos mendelianos diferentes de déficit aislado de la GH (DAGH). Su clasificación se basa en el modo de herencia y en el grado de deficiencia de la GH (1). El tipo IA se hereda de modo autosómico recesivo y cursa con ausencia de GH endógena. El tipo IB se hereda de forma autosómica recesiva y cursa con niveles disminuidos de GH endógena. El tipo II se hereda de forma autosómica dominante y cursa con niveles disminuidos de GH endógena. El tipo III, ligado al cromosoma X, cursa, asimismo, con niveles disminuidos de GH endógena. La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, también denominada panhipopituitarismo, es una alteración caracterizada por el déficit de al menos una hormona hipofisaria, además de la deficiencia en GH, que puede presentar patrones variables de herencia: autosómica recesiva o ligada al cromosoma X.

El déficit de hormona de crecimiento puede asociarse también a alteraciones del desarrollo embriológico secundarias a anomalías monogénicas o cromosomopatías. En general, las anomalías en el desarrollo de la línea media cerebral pueden cursar con afectación hipofisaria o hipotalámica y, por consiguiente, con deficiencia de GH. Entre estos cuadros clínicos se incluyen la ausencia aislada de hipófisis, la anencefalia, la holopresencefalia, algunos casos de displasia septo-óptica o síndrome de de Morsier, el síndrome ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio leporino (síndrome EEC), la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la deleción del brazo corto del cromosoma 18 (18p-) y el cromosoma 18 en anillo.

## DEFICIENCIA AISLADA DE GH

Las cuatro formas mendelianas de déficit aislado de GH (DAGH) descritas varían en cuanto a la intensidad del déficit, el modo de herencia y la respuesta al tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento (tabla 1).

**TABLA 1. – Alteraciones genéticas de la hormona de crecimiento. DAGH (deficiencia aislada de GH). DCHH (deficiencia combinada de hormonas hipofisarias)**

| Tipo | Herencia | GH endógena | Respuesta GH |
|---|---|---|---|
| **DAGH:** | | | |
| IA | AR | Ausente | Variable |
| IB | AR | Disminuida | Presente |
| II | AD | Disminuida | Presente |
| III | Ligada X | Disminuida | Presente |
| **DCHH:** | | | |
| I | AR | Disminuida | Presente |
| IB | AR o AD | Ausente | Presente |
| II | Ligada X | Disminuida | Presente |
| **A. Embriológicas:** | | | |
| Ausencia hipófisis | ¿AR? | Ausente | ¿Temporal? |
| Holoprosencefalia | AD o AR | Disminuida | ¿Presente? |
| S. de Rieger | AD | Disminuida | ¿Presente? |
| S. EEC | AR | Disminuida | Presente |
| Anemia de Fanconi | AR | Disminuida | Presente |

## DAGH IA

El DAGH IA es el más intenso. Si bien su incidencia se desconoce, han sido publicados en torno a 50 casos, no relacionados entre sí, en todo el mundo. Los pacientes afectos de DAGH IA son, habitualmente, de longitud normal o algo pequeños en el momento del nacimiento, pudiendo presentar hipoglucemias en el período neonatal, mostrando todos ellos un hipocrecimiento muy marcado a los seis meses de edad.

Los niveles circulantes de GH son indetectables tanto en condiciones basales como tras respuesta a cualquier estímulo provocativo. Cuando estos pacientes reciben tratamiento con GH exógena, la mayoría de ellos desarrollan anticuerpos antiGH a título suficiente para bloquear la respuesta al tratamiento. No obstante, este hecho hay que individualizarlo en cada paciente.

La base molecular de esta enfermedad autosómica recesiva, en la mayoría de los casos, consiste en una deleción de ambos alelos en homocigotos del gen que codifica para la GH hipofisaria (GH1).

El diagnóstico molecular de esta entidad puede realizarse mediante el análisis del ADN genómico gracias al empleo de la técnica de Southern blot e hibridación con la sonda de GH1. La forma más frecuente (aproximadamente en el 70 % de los casos) es de 6,7 kilobases (kb). El resto de las deleciones descritas son: 7,6 kb, 7 kb, 45 kb y una doble deleción en el clúster del gen de GH (2). Un método sencillo y riguroso para detectar pacientes afectos de deleciones del gen de GH se ha desarrollado mediante la técnica de PCR, empleando las regiones que delimitan el gen GH1, y prosiguiendo con análisis de enzimas de restricción, concretamente con las endonucleasas SmaI, FaeII y BglI.

Las diferencias existentes en el origen geográfico de los pacientes y la heterogeneidad observada en los haplotipos RFLP en secuencias no delecionadas del clúster del gen de GH, sugieren que estas deleciones representan fenómenos recombinantes independientes. Además, existe consanguinidad en un elevado número de familias con pacientes afectos de DAGH IA, lo que sugiere que los pacientes heredan los dos alelos mutantes idénticos.

Además de las deleciones, se han descrito otras mutaciones en el gen GH1 en asociación con un fenotipo severo de DAGH IA y niveles plasmáticos indetectables de GH (3). Todas estas mutaciones originan alelos nulos del gen GH1, dando lugar a la producción de una proteína truncada que, probablemente, es degradada intracelularmente:

1. Mutación sin sentido («nonsense») (transición G ⇒ A) en el codón 20 que convierte un triptófano en un codón de detención («stop codon») en el péptido señal.
2. Mutación de empalme («splicing mutation») en el primer nucleótido del lugar de empalme del cuarto intrón del gen GH1 (transversón de G ⇒C).
3. Se han descrito dos familias con individuos afectos de FAGH IA heterocigotos para una deleción y una mutación «frameshift» del gen GH1. En ambos casos, la deleción era de 6,7 kb de tamaño y abarcaba el gen GH1 completo.

La producción de anticuerpos antiGH no depende totalmente del genotipo en el locus del gen de GH. Cualquier paciente con un defecto genético capaz de causar ausencia absoluta de GH endógena y mostrar un fenotipo severo de déficit de GH, debe ser clasificado como DAGH IA, independientemente de su respuesta inmune al tratamiento con GH.

## DAGH IB

Asocia niveles plasmáticos de GH bajos pero detectables, tras estímulos farmacológicos estándar y un fenotipo menos severo que el tipo IA. El patrón de herencia es autosómico recesivo. Los individuos afectos presentan una buena respuesta al tratamiento sustitutivo con GH, sin generar intolerancia inmune. Los criterios diagnósticos de DAGH IB, son los siguientes:

- Dos hermanos con déficit aislado de GH y padres de estatura normal.
- Ausencia de causa anatómica demostrable para el déficit de GH.
- Estatura inferior a 2 DE para los valores medios según la edad y el sexo.
- Edad ósea significativamente retrasada.
- Velocidad de crecimiento enlentecida.
- Responden a la administración de GH exógena.
- Pico de GH inferior a 10 ng/ml tras, al menos, dos estímulos provocativos.
- Resto de las funciones endocrinológicas normales.
- Ausencia de historia familiar de inmunodeficiencia con varones afectos únicamente.

El gen de GHRH ha quedado excluido (4) y se han demostrado, recientemente, mutaciones en el gen del rGHRH (5) que podrían establecer las bases moleculares de esta anomalía en algunos casos.

## DAGH II

Presentan las mismas características clínicas y similares criterios diagnósticos que los pacientes con DAGH IB (1). El modo de herencia es autosómico dominante, mostrado por la presencia de un padre y uno o varios hijos afectos. A diferencia de la forma IB, los estudios de ligamiento genético son compatibles con cosegregación de DAGH II con el gen GH1 en la mayoría de las familias, mientras que el gen de GHRH ha sido excluido mediante análisis de ligamiento en todas las familias estudiadas (4).

La alteración molecular causante del déficit aislado de GH tipo II ha sido descrita en varias familias no relacionadas. Curiosamente, en todos los casos se trata de mutaciones en un alelo en el intrón III del gen GH1 (6). Tres de ellas son sustituciones de un nucleótido en la secuencia 5' donante para el empalme del ARNm (IVSIII +1Gfi ⇒ A, +2Tfi ⇒ C y +6Tfi ⇒ C) (7).

Los seis primeros nucleótidos de cada intrón están relativamente conservados y sirven para la unión del SnRNA U6 (uno de los pequeños ARNs nucleares en la maquinaria celular de empalme). Otras dos mutaciones intrónicas consisten en una sustitución simple (IVSIII +34G ⇒ A) y una deleción de 18 pares de bases (IVSIII +27 del 18) que no cambian ninguna de las secuencias consenso requeridas para el empalme del ARNm (8, 9). Sin embargo, ambas mutaciones alteran la estructura secundaria del ARN heteronuclear y evitan también el empalme normal del ARNm. Se ha sugerido la existencia de secuencias en ese intrón necesarias para el procesamiento normal del ARNm («splicing enhancers») que se ven afectadas por las mutaciones citadas (10). Todas estas mutaciones intrónicas producen el mismo efecto en el procesamiento postranscripcional del ARN originando un escape o pérdida completa del exón 3 de GH1 en el ARNm maduro.

La proteína mutante que resulta de la traducción del ARNm mutado sería la GH descrita de 17,5 kDa que carece de los aminoácidos 32 a 71, incluyendo un residuo de cisteína. Aunque el efecto negativo dominante de estas mutaciones no se encuentra claramente definido, podría suponer la existencia de dimerización de la proteína mutante con la GH normal gracias a la formación de puentes disulfuro intermoleculares entre los residuos libres de cisteína.

## DAGH III

Se han descrito tres familias con deficiencia aislada de GH mostrando un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, en las que todos los varones afectos presentaban también hipogammaglobulinemia (11, 12). El tratamiento de estos pacientes con GH se ha asociado con un incremento de los linfocitos B y unos niveles plasmáticos más elevados de inmunoglobulinas (13). El análisis genético en varias de estas familias sugirió que la combinación de agammaglobulinemia ligada al X (XLA) y deficiencia aislada de GH podría ser debida a una alteración genómica que afectase al gen de XLA (BTK) en el cromosoma Xq21.3-q22 y/o un locus contiguo probable necesario para la expresión de GH (13). Sin embargo, se ha comprobado la existencia de mutaciones puntuales en BTK como única causa de la inmunodeficiencia y del déficit de GH en al menos dos familias (14, 15).

Es probable la existencia de otras formas de DAGH ligadas al X. Estas alteraciones explicarían el exceso de varones afectos en relación a mujeres en los casos de DAGH. En la actualidad existen evidencias que sugieren la presencia de varios loci en el cromosoma X capaces de intervenir en la re-

gulación de la hormona de crecimiento. Así, se han descrito algunos pacientes con DAGH asociado a anomalías en distintas regiones del cromosoma X, incluyendo una deleción intersticial de Xp22.3 y una duplicación de Xq13.3-q21.2 (16, 17).

Una revisión reciente sobre las bases moleculares del déficit familiar de GH ha sido publicada por nuestro grupo (18).

## DEFICIENCIA COMBINADA DE HORMONAS HIPOFISARIAS

La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, también denominada panhipopituitarismo, se caracteriza por presentar deficiencia de una o más de las hormonas tróficas hipofisarias (TSH, ACTH, FSH, LH), además de déficit de GH. Aunque la mayoría de los casos de panhipopituitarismo son esporádicos, se han descrito varias familias en las que se sugiere un modo de herencia autosómico recesivo (tipo I) y una forma ligada al cromosoma X (tipo II) (1). Algunos de los supuestos casos autosómicos recesivos presentan anomalías anatómicas con una silla turca pequeña o alargada. El grado de expresión fenotípica de las diferentes deficiencias en las hormonas tróficas hipofisarias presenta variabilidad inter o intrafamiliar.

Los loci responsables de la mayoría de los casos de estas enfermedades hereditarias no han sido todavía establecidos, excepto para el subtipo autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen Pit1 que asocia específicamente déficit de GH, prolactina y, en ocasiones, TSH, con normalidad del resto de la función hipofisaria y, más recientemente, para el subtipo debido de mutaciones en el gen Prop1 causantes de deficiencias en GH, TSH, prolactina, FSH y LH.

La similitud de este fenotipo humano con la de los ratones enanos «Snell» y «Jackson», en los que el fenotipo autosómico recesivo es causado por mutaciones en el locus Pit1, condujo al análisis del gen de Pit1 en las familias afectas de panhipopituitarismo tipo I con deficiencias de GH, prolactina y TSH. Se han podido describir varias mutaciones en humanos en el gen Pit1:

1. *Mutación «nonsense»* en el codón 172 (arginina a detención) con un fenotipo muy llamativo en el que predomina déficit de TSH con cretinismo congénito (19, 20).
2. *Mutación «missence»* (cambio de aminoácido de arginina a prolina) en el dominio específico POU en el aminoácido en posición 158. En una familia, los pacientes eran homocigotos para la mutación, mientras que, en

otra, se asociaba a una deleción del otro alelo del gen de Pit1 (21). Estos pacientes no secretaban GH ni prolactina y muestran una deficiencia parcial de TSH; sin embargo, el tamaño de la hipófisis es normal.

3. *Mutación «missence» de novo* se ha descrito en un paciente heterocigoto con el fenotipo de enanismo panhipopituitario (22). Esta mutación se ha localizado más allá del dominio de unión al ADN (arginina a triptófano). Curiosamente, esta proteína mutante parece tener un efecto dominante negativo que inhibe la unión al ADN de la proteína normal. No obstante, el hallazgo de la misma mutación en otra familia japonesa en la que varios portadores no presentaban fenotipo alguno, ha puesto en cuestión la significación biológica de ese efecto dominante negativo (23).

Un segundo ratón mutante, denominado «enano Ames», el cual es no alélico pero fenotípicamente similar a la mutación que exhibe el ratón enano Snell, define un segundo locus para el enanismo. Tras la localización del gen de Prop1 en el ratón Ames por Sornson y cols. en 1996 en el ratón (24), se ha podido localizar el gen en el ser humano en el brazo largo del cromosoma 5 (5q). Recientemente, Wu et al. han demostrado la existencia de mutaciones en el gen Prop1 del ser humano (25). Las variantes alélicas descritas hasta ahora son:

1. *Transición C ⇒ T:* Genera un cambio de arginina ⇒ cisteína en el codón 120 (25).

2. *Deleción de dos pares de bases en el exón 2 (301-302delAG):* Dicha anomalía conduce a un error de lectura en la secuencia codificadora que comienza en el codón 101 y finaliza prematuramente en el codón 109, y se encontró en tres de las cuatro familias comunicadas por Wu y cols. (25). Más recientemente, Cogan y cols. (26) analizaron 10 casos familiares y 21 esporádicos de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Demostraron que, de los casos familiares estudiados, cinco fueron homocigotos y uno heterocigoto para esta mutación, mientras que entre los 21 casos esporádicos estudiados, encuentran la misma mutación en dos casos en homocigosis y en un caso en heterocigosis (26). Por tanto, esta mutación puede ser la causa más frecuente de deficiencia combinada familiar de hormonas hipofisarias.

3. *Deleción de dos pares de bases en el exón 2 (301-302delAG) más transversión T ⇒ A:* Descrita en un caso esporádico por Wu y cols. (25) en un paciente heterocigoto con dos alelos mutados procedentes de padres no consanguíneos. Un alelo muestra la deleción 301-302delAG (la madre es heterocigota para esta mutación), mientras que el otro alelo

presenta una transversión T ⇒ A que resulta en una sustitución de una fenilalanina a isoleucina en posición 117 (siendo el padre heterocigoto para esta mutación).

## GH BIOLÓGICAMENTE INACTIVA

En 1978, Kowarski y cols. describieron dos niños relacionados entre sí, afectos de talla baja, que mostraban niveles inmunorreactivos de GH normales tras estimulación con niveles bajos de somatomedina C (27). Los autores dedujeron que estos pacientes presentaban una molécula de GH biológicamente inactiva. En 1996, Takahashi y cols. (28) demostraron por primera vez la existencia de una anomalía molecular consistente en una transición de C ⇒ T que convertía el codón 77 de CGC (arginina) a TGC (cisteína). La bioactividad de esta molécula de GH se encontró por debajo del límite de la normalidad. El análisis isoeléctrico del suero del paciente mostró la presencia de un pico anormal de GH, además del pico normal. Estudios adicionales demostraron que la GH del paciente no sólo no podía activar el receptor de GH, sino que, además, inhibía la acción de la GH normal, dada su mayor afinidad por la GHBP y por el receptor de GH.

## ALTERACIONES EMBRIOLÓGICAS

Se ha descrito un amplio número de alteraciones embriológicas y algunos otros síndromes genéticos que cursan con déficit asociado de hormona de crecimiento. Entre las más importantes, cabe destacar las siguientes:

### Ausencia congénita de hipófisis

Esta entidad se hereda de un modo autosómico recesivo. Produce panhipopituitarismo completo y severo con hipoplasia de todas las glándulas periféricas (suprarrenales, tiroides y gónadas). Clínicamente, estos pacientes cursan con letargia, convulsiones, hipoglucemia, cianosis y micropene. Si no se tratan inmediatamente suelen fallecer durante el período neonatal.

### Anencefalia

La anencefalia asocia una agenesia hipotalámica y una hipoplasia hipofisaria secundaria. Se debe a múltiples etiologías, en algunos casos por trastornos de un solo gen. El riesgo de recurrencia en subsiguientes embarazos en una pareja tras la aparición de un caso índice, se estima entre el 2 y el 4 %.

### Holoprosencefalia

Se trata de una malformación de la línea media asociada con frecuencia a labio leporino o hendidura palatina y que cursa con alteraciones del desarrollo del tracto olfatorio y de los globos oculares, así como deficiencias motoras y psíquicas y grados variables de hipofunción hipotalámica. Pueden presentar déficit aislado de GH o panhipopituitarismo. La mayoría de los casos son esporádicos o secundarios a cromosomopatías (trisomía 13, 13q-, 18p-, 7q-), pero el 30 % son familiares con transmisión autosómica dominante o recesiva. Recientes estudios han demostrado mutaciones en genes que codifican señales de migración neuronal, ZIC2 en 13q32 (29) y Sonic Hedgehog en 7q36 (30), como responsables de dos tipos de holoprosencefalia. Existen al menos otros dos loci implicados en este cuadro, HPE1 localizado en 21q22.1 y HPE2 en 2p21, pero los genes responsables todavía no han sido aislados.

### Síndrome de Rieger

Se caracteriza por la existencia de displasia del iris, hipodontia, atrofia óptica y déficit de GH ocasional (31). Se hereda de modo autosómico dominante con expresión variable. Se trata de un síndrome heterogéneo en el que se han descrito al menos dos genes implicados: RIEG1 (4q25-q26) (32) y RIEG2 (13q14) (33).

### Displasia septo-óptica o síndrome de Morsier

Cursa con hipoplasia del nervio óptico acompañada o no de anomalías del septum pellucidum y del cuerpo calloso. El grado de insuficiencia hipofisaria varía desde un déficit aislado de GH hasta situaciones de panhipopituitarismo. La diabetes insípida suele estar presente en más de la mitad de los casos. La alteración parece radicar en el hipotálamo. Se trata de una entidad casi siempre esporádica, aunque algunos casos sugieren una herencia monogénica

autosómica recesiva. Recientemente, se han implicado mutaciones en el gen Hesx1 como causantes de algunos casos de displasia septo-óptica (34).

### Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio leporino

También denominado síndrome EEC. Se ha demostrado herencia tanto autosómica dominante [EEC1 (7q11.2-q21.3)] como autosómica recesiva [EEC2 (19)] (35, 36). El cuadro clínico queda definido por el nombre del síndrome, a lo que se asocia déficit de GH con ausencia del septum pellucidum en algunos casos.

### Anemia de Fanconi

Se trata de un cuadro sindrómico que se hereda de un modo autosómico recesivo y se caracteriza por anemia, leucopenia, trombocitopenia, talla baja, hiperpigmentación cutánea, anomalías del pulgar, malformaciones cardíacas y renales y, ocasionalmente, déficit de GH. Se distinguen ocho grupos bien diferenciados (A-H) (37), cada grupo probablemente debido a una anomalía genética específica (38). Se han identificado los genes mutados en los grupos A, C y G (39-41). El gen del grupo D (FANCD) se localiza en el cromosoma 3 (3p22-26) (42).

### Síndrome de Bloom

Se trata de una anomalía que se hereda con patrón mendeliano autosómico recesivo que cursa con exantema facial telangiectásico, hipersensibilidad lumínica con piel hipo e hiperpigmentada y predisposición al padecimiento de procesos malignos. El gen responsable se ha aislado por clonación posicional desde el brazo largo del cromosoma 15 (15q26.1) (43).

### Síndrome de Aarskog

Talla baja, hipertelorismo y anomalías del escroto caracterizan a este síndrome, habiéndose demostrado un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. El cuadro está causado por mutaciones en el gen FGD1, que codifica una proteína implicada en transducción de señales importantes para el crecimiento durante el desarrollo (44).

## RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

### Anomalías del rGH

Los primeros casos clínicos fueron descritos por el profesor Laron en 1966 (45) en tres hermanos con elementos clínicos y bioquímicos de deficiencia en hormona de crecimiento, pero en los que se detectaban niveles extremadamente elevados de GH (45). Aproximadamente en dos años, este mismo autor aportó un total de 22 nuevos casos similares en descendientes de judíos orientales (46). En todos estos pacientes, el diagnóstico de resistencia a la hormona de crecimiento se efectuó tanto por los niveles elevados de GH como por la incapacidad de la hormona de crecimiento administrada exógenamente para incrementar los niveles plasmáticos del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) (47, 48).

La clonación (49) y caracterización (50) del receptor de GH (rGH) y la introducción de nuevas técnicas de biología molecular, ha proporcionado la identificación de una serie de defectos moleculares del rGH y sus mecanismos intracelulares.

El gen del rGH se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 5 (p13-p12) (51). Está compuesto de 620 aminoácidos, una secuencia señal de 18 aminoácidos y conformado por 9 exones, con una extensión de 87 kb (50). Los exones 2 a 7 codifican el dominio extracelular de 246 aminoácidos. El exón 8 corresponde al dominio transmembrana, conformado por 24 aminoácidos. Finalmente, los exones 9 y 10 corresponden al dominio intracelular, quedando conformado por 350 aminoácidos. El rGH se engloba dentro de la superfamilia de receptores citoquina. En contraposición a los receptores de insulina, los receptores de citoquinas carecen de actividad tirosina quinasa, a pesar de encontrarse estrechamente asociados con proteínas quinasa codificadas por otros genes. En el caso del rGH, la quinasa es Janus quinasa 2 (JAK2). La ocupación del receptor conduce a la autofosforilación de JAK2, a la asociación de JAK2 con el rGH y, consiguientemente, a la fosforilación del propio receptor. La cascada de señalización intracelular incluye la activación de la proteína quinasa activadora mitogénica (MAPK) y de factores de transcripción latentes conocidos como STATs (traductores de señal y activadores de transcripción) (52). El final de la cascada de traducción de la señal conforma la transcripción de genes específicos como IGF-I e IGFBP-3, entre otros (53, 54). Los receptores de la hormona de crecimiento forman homodímeros en el curso de la unión a una molécula de hormona de crecimiento (55).

La forma clásica de resistencia a la GH tipo 1a es debida a la existencia de mutaciones del rGH. Hasta la fecha, se ha descrito una amplia variedad de deleciones de los exones y mutaciones diversas: sin sentido, error de lectura y de empalme, afectando tanto a exones como a intrones (56).

La mayoría de las anomalías se localizan en el dominio extracelular del receptor: exones 3-7 e intrones 2-7, dando lugar a la ausencia de niveles circulantes de GHBP (57, 58). Solamente se han descrito dos casos con anomalías en el dominio transmembrana (exón 8) (59, 60) y otras dos mutaciones en el dominio intracelular (exón 10) (61).

Recientemente, se ha introducido el concepto de «resistencia parcial» a la acción de GH (62, 63). Estos pacientes presentan talla baja al mostrar anomalías moleculares en heterocigosis en el rGH. Dichos sujetos podrían eventualmente responder al tratamiento con hormona de crecimiento biosintética (63), aun cuando este hecho debe ser corroborado por diferentes grupos, y la verdadera relevancia fisiopatológica de las mutaciones del rGH en los pacientes con talla baja idiopática debe aún ser dilucidada (64, 65).

### Anomalías postreceptor

La primera familia descrita con una anomalía postreceptor de GH se comunicó en 1993. El test de estimulación de IGF-I no produjo respuesta de IGF-I, aunque generó una elevación de IGFBP-3 (66), demostrando que la última vía está intacta.

### Deleción del gen de IGF-I

Recientemente, Woods y cols. (67) han descrito un varón, con talla baja extrema, en el que se demostró la existencia de una deleción de los exones 4 y 5 del gen de IGF-I. El paciente mostraba las características de un síndrome de Laron tipo 1a: marcado retraso del crecimiento, perímetro craneal pequeño, acromicria, hipogonadismo, retraso del desarrollo motor, hipoglucemia en la infancia, niveles séricos elevados de GH y bajos de IGF-I que no se incrementaron tras la administración de hormona de crecimiento humana.

## CONSIDERACIONES FINALES

El diagnóstico de una deficiencia de GH de origen genético debe obligar siempre al clínico a efectuar estudios moleculares en el contexto del cuadro

clínico y a la realización de resonancias magnéticas del área hipotálamo-hipofisaria. Simultáneamente, hay que descartar la existencia de otras deficiencias hormonales antehipofisarias asociadas (TSH, PRL, ACTH, FSH, LH).

El diagnóstico de un síndrome de resistencia a la GH clásico debe sospecharse ante la existencia de rasgos fenotípicos característicos de deficiencia de GH en pacientes con niveles plasmáticos normales o elevados de dicha hormona y con niveles plasmáticos muy disminuidos o indetectables de IGF-I. El diagnóstico, aún controvertido, del síndrome de resistencia parcial a la acción de GH, es de considerable interés clínico, particularmente entre los pacientes afectos de talla baja idiopática.

La disponibilidad ilimitada de GHb en la actualidad debe conducirnos al uso razonable y riguroso de este producto para todos aquellos niños que potencialmente puedan beneficiarse de su empleo. El estrecho contacto con el paciente y el análisis científico permanente deben presidir nuestro quehacer cotidiano con nuestros pacientes afectos de déficit de hormona de crecimiento o factores de crecimiento. El empleo de IGF-I recombinante, pese a las extraordinarias limitaciones planteadas por la industria farmacéutica, es el tratamiento de elección en los pacientes afectos de síndrome de resistencia clásico a la GH. La posible utilidad de la GHb en los síndromes de resistencia parcial a la GH, requiere una investigación más exhaustiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Phillips III JA: Inherited defects in growth hormone synthesis and action. En Scriver CR, Beaudet, AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease,* 6.ª ed., pp. 1.965-1.983. McGraw-Hill, Nueva York, 1989.
2. Mullis PE, Akinci A, Kanaka C, Brook CG. Prevalence of human growth hormone-1 gene deletions among patients with isolated growth hormone deficiency from different populations. *Ped. Res.,* 31:532-534, 1992.
3. Cogan JD, Phillips III JA, Sakati NA, Frisch H, Schoeber E, Milner D. Heterogeneous growth hormone (GH) gene mutations in familial GH deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 76:1224-1228, 1993.
4. Pérez Jurado LA, Phillips III JA, Francke U. Exclusion of growth hormone-releasing hormone gene mutations in familial isolated growth hormone deficiency by linkage and single strand conformation analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 78:622-628, 1994.
5. Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, Chua SC, Leibel RL. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. *Nat. Genet.,* 12:88-90, 1996.
6. Cogan JD, Phillips III JA, Sakati NA, Frisch H, Schoeber E, Milner D. Heterogeneous growth hormone (GH) gene mutations in familial GH deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 76:1224-1228, 1993.

7. Binder G, Wollmann H, Blum W, Ranke MB. Severe isolated growth hormone deficiency: Heterozygous donor splice site mutation of the GH-1 gene with skipping of the third exon. *Horm. Res.,* 41:78, 1994.
8. Pérez-Jurado LA, Miller-Davis S, Phillips III JA, Argente J, Francke U. Mutations at intron 3 of the growth hormone (GH)-1 gene cause autosomal dominant isolated GH deficiency. *Horm. Res.,* 41:79, 1994.
9. Cogan JD, Prince MA, Lekhakula S, Bundey S, Futrakul A, McCarthy EM, Phillips III JA. A novel mechanism of aberrant pre-mRNA splicing in humans. *Hum. Mol. Genet.,* 6:909-912, 1997.
10. McCarthy EM, Phillips III JA. Characterization of an intron splice enhancer that regulares alternative splicing of human GH pre-mRNA. *Hum. Mol. Genet.,* 7:1491-1496, 1998.
11. Fleisher TA, White RM, Broder S, Nissley SP, Blaese RM, Mulvihill JJ, Olive GY, Waldmann TA. X-linked hypogammaglobulinemia and isolate growth hormone deficiency. *N. Engl. J. Med.,* 302:1429-1434, 1980.
12. Conley ME, Burks AW, Herrog HG, Puck JM. Molecular analysis of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. *J. Pediatr.,* 119:392-397, 1992.
13. Rapaport R, Oleske J, Ahdieh H, Solomon S, Delfaus S. Suppresion of immune function in growth hormone deficient children during treatment with human growth hormone. *J. Pediatr.,* 109:434-439, 1993.
14. Duriez B, Duquesnoy P, Dastot F, Bougneres P, Amselem S, Goossens M. An exon-skipping mutation in the btk gene of a patient with X-linked agammaglobulinemia and isolated growth hormone deficiency. *FEBS Lett,* 346:165-170, 1994.
15. Abo K, Nishio H, Lee MJ, Tsuzuki D, Takahashi T, Yoshida S, Nakajima T, Matsuo M, Sumino K. A novel single basepair insertion in exon 6 of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) gene from a Japanese X-linked agammaglobulinemia patient with growth hormone insufficiency. *Hum. Mutat.,* 11:336, 1998.
16. Ogata T, Petit C, Rappold G, Matsuo N, Matsumoto T, Goodfellow P. Chromosomal localization of (a) pseudoautosomal growth gene(s). *J. Med. Genet.,* 29:624-628, 1992.
17. Yokohama Y, Narahara K, Tsuji K, et al. Growth hormone deficiency and empty sella syndrome in a boy with dup(X)(q13.3-q21.2). *Am. J. Med. Genet.,* 42:660-664, 1992.
18. Pérez-Jurado LA, Argente J. Molecular basis of familial growth hormone deficiency. *Horm. Res.,* 42:189-197, 1994.
19. Pfäffle RW, DiMattia GE, Parks JS, et al. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary. *Science,* 257:1118-1121, 1992.
20. Tatsumi K, Miyai K, Noyomi T, et al. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the Pit-1 gene. *Nature Genet.,* 1:56-58, 1992.
21. Pfäffle RW, DiMattia GE, Parks JS, et al. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. *Science,* 257:1118-1121, 1992.
22. Radowick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weinstraub BD, Wondirsford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science,* 257:1115-1118, 1992.
23. Okamoto N, Wada Y, Ida S, Koga R, Ozono K, Chiyo H, Hayashi A, Tatsumi K. Monoallelic expression of normal mRNA in the PIT1 mutation heterozygotes with normal phenotype and biallelic expression in the abnormal phenotype. *Hum. Mol. Genet.,* 3:1565-1568, 1994.
24. Sornson MW, Wu W, Dasen JS, Flynn SE, Norman DJ, O'Connell SM, Gukovsky I, Carriere C, Ryan AK, Miller AP, Zuo L, Gleiberman AS, Andersen B, Beamer WG, Rosenfeld MG.

Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature,* 384:327-333, 1996.
25. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell MO, Flynn SE, Brown MR, Mullis PE, Parks JS, Phillips III JA, Rosenfeld MG. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat. Genet.,* 18:147-149, 1998.
26. Cogan JD, Wu W, Phillips III JA, Ivo JPA, Agapito A, Fofanova OV, Osorio MGF, Birgan I, Moreno A, Mendonca BB. The Prop1 2-Base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 83:3346-3349, 1998.
27. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 47:461-464, 1978.
28. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone. *N. Engl. J. Med.,* 334:1207, 1996.
29. Brown SA; Warburton D, Brown LY, Yu C, Roeder ER, Stengel-Rutkowsky S, Hennekam RCM, Muenke M. Holoprosencephaly due to mutations in ZIC2, a homologue od drosophila odd-paired. *Nat. Genet.,* 20:180-183, 1998.
30. Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P, Scherer SW, Tsui LC, Muenke M. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat. Genet.,* 14:357-360, 1996.
31. Sadeghi-Nejad A, Senoir B. Autosomal transmission of isolated GH deficiency in iris-dental dysplasia. *J. Pediatr.,* 85:644-648, 1974.
32. Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, Alward WLM, Small KW, Datson NA, Siegel-Bartelt J, Bierke-Nelson D, Bitoun P, Zabel BU, Carey JC, Murray JC. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. *Nat. Genet.,* 14:392-399, 1996.
33. Phillips JC, Del Bono EA, Haines JL, Pralea AM, Cohen JS, Greff LJ, Wiggs JL. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. *Am. J. Hum. Genet.,* 59:613-619, 1996.
34. Dattani MT, Martínez-Barberá JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Mårtensson IL, Toreson H, Fox M, Wales JKH, Hindmarsh PC, Krauss S, Beddington SP, Robinson ICAF. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat. Genet.,* 19:125-133, 1998.
35. Scherer SW, Poorkaj P, Massa H, Soder S, Allen T, Nunes M, Geshuri D, Wong E, Belloni E, Little S. Physical mapping of the split hand/split foot locus on chromosome 7 and implication in syndrome ectrodactyly. *Hum. Mol. Genet.,* 3:1345-1354, 1994.
36. O'Quinn JR, Hennekam RC, Jorde LB, Bamshad M. Syndromic ectrodactyly with severe limb, ectodermal, urogenital, and palatal defects maps to chromosome 19. *Am. J. Hum. Genet.,* 61 (suppl.):A289, 1997.
37. Joenje H, Oostra AB, Wijker M, di Summa FM, van Berkel CG, Rooimans MA, Ebell W, van Weel M, Pronk JC, Buchwald M, Arwert F. Evidence for at least eight Fanconi anemia genes. *Am. J. Hum. Genet.,* 61:940-944, 1997.
38. Buchwald M. Complementations groups: one or more per gene? *Nat. Genet.,* 11:228-230, 1995.
39. Lo Ten Foe JR, Rooimans MA, Bosnoyan-Collins L, Alon N, Wijker M, Parker L, Lightfood J, Carreau M, Callen DF, Savoia A, Cheng NC, van Berkel CG, Strunk MH, Gille JJ, Pals G, Kruyt FA, Pronk JC, Arwert F, Buchwald M, Joenje H. Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA. *Nat. Genet.,* 14:320-323, 1996.

40. Strathdee CA, Gavish H, Shannon WR, Buchwald M. Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. *Nature,* 356:763-767, 1992.
41. Winter JP, Waisfisz Q, Rooimans MA, van Berkel CGM, Bosnoyan-Collins L, Alon N, Carreau M, Bender O, Demuth I, Schindler D, Pronk JC, Arwert F, Hoehn H, Digweed M, Buchwald M, Joenje H. The Fanconi anaemia group G gene FANCG is identical with XRCC9. *Nat. Gent.,* 20:281-283, 1998.
42. Whitney M, Thayer M, Reifsteck C, Olson S, Smith L, Jakobs PM, Leach R, Naylor S, Joenje H, Grompe M. Microcell mediated chromosome transfer maps the Fanconi anaemia group D gene to chromosome 3p. *Nature Genet.,* 11:341-343, 1995.
43. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, Straughen J, Lennon DJ, Ciocci S, Proytcheva M, German J. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell,* 83:655-666, 1995.
44. Pasteris NG, Cadle A, Logie LJ, Porteous ME, Schwartz CE, Stevenson RE, Glover TW, Wilroy RS, Gorski JL. Isolation and characterization of the faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene: a putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. *Cell,* 79:669-678, 1994.
45. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone. A new inborn error of metabolism? *Isr. J. Med. Sci.,* 2:152-155, 1966.
46. Laron Z, Pertzelan A, Karp M. Pituitary dwarfism with high serum levels of growth hormone. *Isr. J. Med. Sci.,* 4:883-894, 1968.
47. Daughaday WH, Laron Z, Pertzelan A, Heins JN. Defective sulfation factor generation: a possible etiological link in dwarfism. *Trans. Assoc. Am. Phys.,* 82:129-138, 1969.
48. Laron Z, Pertzelan A, Karp M, Kowadlo-Silbergeld A, Daughaday WH. Administration of growth hormone to patients with familial dwarfism with high plasma immunoreactive growth hormone. Measurement of sulfation factor, metabolic, and linear growth responses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 33:332-342, 1971.
49. Leung, DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammonds RG, Collins C, Henzel WJ, et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature,* 330:537-543, 1987.
50. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R, et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron type dwarfism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 86:8083-8087, 1989.
51. Barton DE, Foellmer BE, Woods WI, Francke U. Chromosome mapping of the growth hormone receptor gene in man and mouse. *Cytogenet. Cell Genet.,* 50:137-141, 1989.
52. Horseman NS. editorial: famine to feast - growth hormone and prolactin signal transducers. *Endocrinology,* 135:1289-1291, 1994.
53. Daughaday WH. Are there direct, non-IGF-I-mediated effects of hGH? in Lessons from Laron Syndrome (LS) 1966-1992. En: Laron Z, Parks JS, editors. *Pediatric and Adolescent Endocrinology,* vol. 4, pp. 338-345. Karger, Basilea-Nueva York, 1993.
54. Kelly PA, Goujon L, Sotiropoulos A, Dinerstein H, Esposito N, Edery M, et al. The GH receptor and signal transduction. *Horm. Res.,* 42:133-139, 1994.
55. de Vos AM, Ultsch M, Kossiakioff AA. Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. *Science,* 255:306-312, 1992.
56. Berg MA, Argente J, Chernausek S, Gracia R, Guevara-Aguirre J, Hopp M, et al. Diverse growth hormone receptor gene mutations in Laron syndrome. *Am. J. Hum. Genet.,* 52:998-1005, 1993.

57. Daughaday WH, Trivedi B. Absence of serum growth hormone binding protein in patients with growth hormone receptor deficiency (Laron dwarfism). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 84:4636-4640, 1987.
58. Baumann G, Shaw MA, Winter RJ. Absence of plasma growth hormone-binding protein in Laron-type dwarfism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 65:814-816, 1987.
59. Silbergeld A, Dastot F, Klinger B, Kanety H, Eshet R, Amselem S, et al. Intronic mutation in the growth hormone (GH) receptor gene from a girl with Laron Syndrome and extremely high serum GH binding protein: extended phenotypic study in a very large pedigree. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.,* 10:265-274, 1997.
60. Woods KA, Fraser NC, Postel-Vinay MC, Dusquenoy P, Savage MO, Clark AJL. A homozygous splice site mutation affecting the intracellular domain of the growth hormone (GH) receptor resulting in Laron syndrome with elevated GH-binding protein. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 81:1686-1690, 1996.
61. Kou K, Lajara R, Rotwein P. Amino acid substitutions in the intracellular part of the growth hormone receptor in a patient with the Laron syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 76:54-59, 1993.
62. Attie KM, Carlsson LMS, Rundle AC, Sherman BM for the National Cooperative Growth Study. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. *J. Pediatr.,* 127:244-250, 1995.
63. Goddard AD, Covello R, Luoh S-M, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. *N. Engl. J. Med.,* 333:1093-1098, 1995.
64. Goddard AD, Dowd P, Chernausek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, et al. Partial growth-hormone insensitivity: The role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. *J. Pediatrics,* 131:51-55, 1997.
65. Sánchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 83:4079-4083, 1998.
66. Laron Z, Klinger B, Eshet R, Kaneti H, Karasik A, Silbergeld A. Laron Syndrome due to a post-receptor defect: response to IGF-I treatment. *Isr. J. Med. Sci.,* 29:757-763, 1993.
67. Woods KA, Camach-Hubner C, Savage MO, Clark AJL. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N. Engl. J. Med.,* 335:1363-1367, 1996.

Actualmente se reconocen más de 200 enfermedades, clasificadas de acuerdo con fenotipo, y, en un cada vez más importante número de casos, con defectos conocidos de genes y/o de sus proteínas.

La Nomenclatura Internacional de las Enfermedades Óseas Constitucionales, en su última revisión, modifica las anteriores clasificaciones (1, 2). La nueva recoge toda la información existente sobre diagnóstico molecular (tabla 1).

Estas anomalías óseas pueden ser visibles desde el momento del nacimiento e, incluso, en un grupo de ellas es posible el diagnóstico prenatal; en otras ocasiones, sin embargo, el cuadro clínico se manifiesta más tardíamente. Algunas de las formas de presentación precoz son letales (tabla 2) (3), en tanto que otras son compatibles con la vida, aunque con importantes secuelas. Las posibilidades terapéuticas actuales son limitadas, aunque la técnica quirúrgica de elongación ósea de extremidades ha constituido un importante avance para el grupo acondroplasia-hipocondroplasia y algunas formas de displasia metafisaria. En el caso de la osteogénesis imperfecta se han comunicado efectos beneficiosos sobre la fragilidad ósea con el uso de la hormona humana de crecimiento y, más recientemente, con el trasplante de células mesenquimales derivadas de médula ósea (4).

## GENÉTICA

El Grupo de Trabajo Internacional sobre Displasias Óseas, en su reunión de agosto de 1997 en Los Angeles (California), ha modificado la clasificación de las enfermedades esqueléticas constitucionales. La revisión anterior de 1992 agrupaba estas enfermedades en «familias de displasias óseas» (5), considerando la hipótesis de que las que presentaban características clínico-radiológicas similares debían estar relacionadas patogenéticamente. Los progresos en el diagnóstico molecular han confirmado, en parte, aquella teoría, permitiendo delimitar grupos como el de *acondroplasia* originado por mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3); igual sucede con el *grupo displasia diastrófica* debido a distintas mutaciones del gen transportador de sulfato (DTDST), o del *tipo II de colagenopatías* por mutaciones del COL2A1 (tabla 3).

Las mutaciones de otro gen que codifica la proteína matriz oligomérica del cartílago son responsables de la pseudoacondroplasia y de la displasia epifisaria múltiple (COMP).

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso** *(Continuación)*

| Osteocondrodisplasias | Herencia | Síndrome OMIM | Presente nacimiento | Cromosoma | Gen | Proteína |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4. *Grupo displasia-costilla corta (con/sin polidactilia)* | | | | | | |
| Tipo I Saldino-Noonan | AR | 263530 | + | | | |
| Tipo II Majewski | AR | 263520 | + | | | |
| Tipo III Verma-Naumoff | AR | 263510 | + | | | |
| Tipo IV Beemer-Langer | AR | 269860 | + | | | |
| Displasia torácica asfixiante (Jeune) | AR | 208500 | + | | | |
| Displasia Ellis-van-Creveld | AR | 225500 | + | 4p16 | | |
| 5. *Grupo atelosteogénesis-omodisplasia* | | | | | | |
| Atelosteogénesis | | | | | | |
| Tipo 1 (incluye «D. boomerang») | SP | 108720 | + | | | |
| Omodisplasia I (Maroteaux) | AD | 164745 | + | | | |
| Omodisplasia II (Borochowitz) | AR | 258315 | + | | | |
| S. oto-palato-digital tipo II | RLX | 304120 | + | | | |
| Atelosteogénesis tipo III | SP | 108721 | + | | | |
| Displasia de la Chapelle | AR | 256050 | + | | | |
| 6. *Grupo displasia diastrófica* | | | | | | |
| Displasia diastrófica | AR | 222600 | + | 5q32-q33 | DTDST | Transportadora de sulfatos |
| Acondrogénesis tipo 1B | AR | 600972 | + | 5q32-q33 | DTDST | Transportadora de sulfatos |
| Atelosteogénesis tipo II | AR | 256050 | + | 5q32-q33 | DTDST | Transportadora de sulfatos |

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso** *(Continuación)*

| Osteocondrodisplasias | Herencia | Síndrome OMIM | Presente nacimiento | Cromosoma | Gen | Proteína |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *10. Otras displasias espóndiloepi-(meta)-fisarias* | | | | | | |
| D. espondiloepifisaria tarda | DLX | 313400 | – | Xp22.2-p22.1 | | |
| Otras de comienzo tardío | AR | 271650 | – | | | |
| D. pseudorreumatoide progresiva | AR | 208230 | – | | | |
| D. Dyggve-Melchior-Clausen | AR | 223800 | + | | | |
| D. Wolcott-Rallison | AR | 226980 | – | | | |
| D. Inmunoósea de Schimke | AR | 242900 | + | | | |
| Opsismodisplasia | AR | 258480 | + | | | |
| Condrodistrofia miotónica | AR | 258480 | + | | | |
| (Schwartz-Hampell) tipos 1 y 2 | AR | 255800 | + | 1q36-34 | | |
| D. espondiloepifisaria con laxitud articular | AR | 271640 | + | | | |
| D. esponástrima | AR | 271510 | – | | | |
| D. espondilometafisaria con miembros cortos y calcificación | AR | 271666 | + | | | |
| *11. Displasias epifisarias múltiples y pseudoacondroplasia* | | | | | | |
| Pseudoacondroplasia | AD | 177170 | – | 19p12-13.1 | COMP | COMP |
| D. epifisaria múltiple (tipos Fairbanks y Ribbing) | AD | 132400 | – | | | |
| | AD | 600204 | – | 19p12-13.1 | COMP | COMP |
| Otras | ? | 600969 | – | 1p32.2-33 | COL9A2 | Colágeno tipo IX |

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso** *(Continuación)*

| Osteocondrodisplasias | Herencia | Síndrome OMIM | Presente nacimiento | Cromosoma | Gen | Proteína |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *14. Displasias espóndilometafisarias* | | | | | | |
| D. espondilometafisaria tipo Kizlowski | AD | 18452 | + | | | |
| D. espondilometafisaria, tipo Sutcliffe | AD | 184255 | + | | | |
| DME con genu valgum severo (incluye tipos Schmidt y argelino) | AD | 184253 | + | | | |
| DME tipo Sedaghatian | AR | | + | | | |
| Otras | | | – | | | |
| *15. Espóndilodisplasias con braquiolmia* | | | | | | |
| Hobaek (incluye tipo Toledo) | AR | 271530-630 | – | | | |
| Tipo Maroteaux | AR | | – | | | |
| Tipo autosómico dominante | AD | 113500 | – | | | |
| *16. Displasias mesomélicas* | | | | | | |
| Discondrosteosis (Leri-Weill) | AD | 127300 | – | | | |
| Tipo Langer | AR | 249700 | + | | | |
| Tipo Nievergelt | AD | 163400 | + | | | |
| Tipo Kozlowski-Reardon | AR | | + | | | |
| Tipo Reinhardt-Pfeiffer | AD | 191400 | + | | | |
| Tipo Werner | AD | | + | | | |
| Tipo Robinow, dominante | AD | 180700 | – | | | |
| Tipo Robinow, recesivo | AR | 268310 | – | | | |
| Displasia mesomélica con sinostosis | AD | 600383 | + | | | |

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso** *(Continuación)*

| Osteocondrodisplasias | Herencia | Síndrome OMIM | Presente nacimiento | Cromosoma | Gen | Proteína |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Varios tipos (véase OMIM) | | | | | | |
| Acrodisostosis | SP (AD) | 101800 | – | | | |
| D. Saldino-Mainzer | AR | 266920 | – | | | |
| D. braquidactilia-hipertensión (Bilginturan) | AD | 112410 | + | 12p | | |
| Conodisplasia craneofacial | AD | | + | | | |
| D. falángico-epifisaria en forma de ángel (ASPED) | AD | 105835 | + | | | |
| Displasia acromesomélica | AR | 201250 | + | | | |
| Otras D. acromesomélicas | | | | | | |
| *18. Displasias con afectación significativa de huesos membranosos* | | | | | | |
| Displasia cleidocraneal | AD | 119600 | + | 6p21 | CBFA1 | Subunidad alfa 1 del factor ligado al núcleo |
| Osteodisplasia, Melnick-Needles | DLX | 309350 | – | | | |
| Osteodisplasia precoz (displasia terHaar) | AR | | + | | | |
| Displasia de Yunis-Varon | AR | 216340 | + | | | |
| *19 Grupo displasias con huesos incurvados* | | | | | | |
| Displasia campomélica | AD | 114290 | + | 17q24.1 q25.1 | SOX9 | Box 9 del SRY |
| Displasia cifomélica | AR (?) | 211350 | + | | | |
| Displasia Stüve-Wiedemann | AR | 601559 | + | | | |

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso** *(Continuación)*

| Osteocondrodisplasias | Herencia | Síndrome OMIM | Presente nacimiento | Cromosoma | Gen | Proteína |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Fucosidosis | AR | 230000 | – | 1p34 | FUCA | alfa-fucosidasa |
| α-Manosidosis | AR | 248500 | – | 19p13.2-q12 | MAN | alfa-manosidasa |
| β-Manosidosis | AR | 248510 | – | 4 | MANB | β-manosidasa |
| Aspartilglucosaminuria | AR | 208400 | – | 4q23-q27 | AgA | Aspartilglucosaminidasa |
| Gangliosidosis GM1, varias formas | AR | 230500 | + | 3p21-p14.2 | GLB1 | β-galactosidasa |
| Sialidosis, varias formas | AR | 256550 | +/– | 6p21.3 | NEU | alfa-neuraminidasa |
| Enfermedad depósito de ácido siálico | AR | 269920 | +/– | 6q14-q15 | SIASD | |
| Galactosialidosis, varias formas | AR | 256540 | | 20q.13.1 | PPGB | proteína protectiva de beta-galactosidasa |
| Deficiencia sulfatasa múltiple | AR | 272200 | +/– | | | múltiples sulfatasas |
| Mucolipidosis II | AR | 252500 | + | 4q21-23 | GNPTA | N-Ac-Glucosamina-Fosfotransferasa |
| Mucolipidosis III | AR | 252600 | – | 4q21-23 | GNPTA | N-Ac-Glucosamina-Fosfotransferasa |
| 22. *Grupo huesos delgados osteodisplásticos* | | | | | | |
| Displasia osteodisplástica tipo I | AR | 210710 | + | | | |
| Displasia osteodisplástica tipo II | AR | 210720 | + | | | |
| Displasia osteodisplástica con microcefalia | AR | | | | | |

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso** *(Continuación)*

| Osteocondrodisplasias | Herencia | Síndrome OMIM | Presente nacimiento | Cromosoma | Gen | Proteína |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 23. *Displasias con densidad ósea disminuida (continuación)* | | | | | | |
| Displasia de Bruck | AR | 259450 | + | | | |
| Hiper IGE con osteopenia | AR | 147060 | – | | | |
| Osteoporosis juvenil idiopática | SP | 259750 | – | | | |
| 24. *Displasias con mineralización deficiente* | | | | | | |
| Hipofosfatasia: formas letal perinatal e infantil | AR | 241500 | + | 1p36.1-p34 | ALPL | Fosfatasa alcalina |
| Hipofosfatasia forma adulta | AD | 146300 | – | 1p36.1-p34 | | |
| Raquitismo hipofosfatémico | DLX | 307800 | – | Xp22.2-p.22.1 | PHEX | Proteína de la hipofosfatenia |
| Hiperparatiroidismo neonatal | AR | 239200 | + | 3q21-24<br>19p13.3 | CASR | Sensor del calcio |
| Hiperparatiroidismo neonatal transitorio con hipercalcemia hipocalciúrica | AD | 145980 | + | 3q21-24 | CASR | Sensor del calcio |
| | AD | | + | 19p13.3 | | |

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso** *(Continuación)*

| Osteocondrodisplasias | Herencia | Síndrome OMIM | Presente nacimiento | Cromosoma | Gen | Proteína |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 26. *Densidad ósea aumentada con afectación diafisaria* | | | | | | |
| Displasia diafisaria Camurati-Engelmann | AD | 131300 | – | | | |
| Displasia craneodiafisaria | AR ? | 218300<br>122860 | + | | | |
| Displasia de Lenz Majewski | SP | 151050 | + | | | |
| Hiperostosis endosteal | | | | | | |
| Tipo van Buchem | AR | 239100 | – | | | |
| Tipo Worth | AD | 144750 | – | | | |
| Esclerosteosis | AR | 269500 | – | | | |
| Con hipoplasia cerebelosa | AR | 213002 | + | | | |
| Displasia de Kenny-Caffey | AD, AR | 127000<br>244460 | – | | | |
| Osteoectasia con hiperfosfatasia (Pagets juvenil) | AR | 239000 | – | | | |
| Displasia diafisaria con anemia | AR | 231095 | – | | | |
| Estenosis medular diafisaria con malignopatía ósea (Hardcastle) | AD | 112250 | – | | | |

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso** *(Continuación)*

| Osteocondrodisplasias | Herencia | Síndrome OMIM | Presente nacimiento | Cromosoma | Gen | Proteína |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 29. *Condrodisplasias letales con huesos fragmentados* | | | | | | |
| Displasia de Greemberg | AR | 215140 | + | | | |
| Displasia diafisaria moteada | AR | | + | | | |
| Displasia de Astley-Kendall | AR | | + | | | |
| 30. *Desarrollo desorganizado del cartílago y de los componentes fibrosos del esqueleto* | | | | | | |
| Displasia epifisaria hemimélica | SP | 127800 | – | | | |
| Exostosis cartilaginosa múltiple | AD | 133700 | – | 8q23-q24.1 | EXT1 | Exostosina-1 |
| | AD | 133701 | – | 11p12-p11 | EXT2 | Exostosina-2 |
| | AD | 600209 | – | 19p | EXT3 | |
| Encondromatosis, Ollier | SP | 166000 | – | | | |
| Encondromatosis con hemangioma (Maffucci) | SP | 166000 | – | | | |
| Espondiloencondromatosis | AR | 271550 | – | | | |
| Espondiloencondromatosis con calcificación de los ganglios basales | AR | | – | | | |
| Dispondiloencondromatosis | | | | | | |
| Metacondromatosis | AD | 156250 | | | | |
| Displasia osteoglofónica | AD | 166250 | + | | | |
| Genocondromatosis | AD | 166000 | – | | | |

**TABLA 1. – Nomenclatura internacional de las enfermedades constitucionales del hueso** *(Continuación)*

| Osteocondrodisplasias | Herencia | Síndrome OMIM | Presente nacimiento | Cromosoma | Gen | Proteína |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 31. *Osteolisis* | | | | | | |
| Multicéntrica predominantemente carpal y tarsal | AD | 166300 | – | | | |
| Multicéntrica carpotarsal con y sin nefropatía | | | | | | |
| Osteolisis carpotarsal de Shinohara | | | | | | |
| Multicéntrica predominantemente carpal, tarsal e interfalángica | | | | | | |
| Síndrome de Francois | AR | 221800 | – | | | |
| Síndrome de Winchester | AR | 277950 | – | | | |
| Síndrome de Torg | AR | 259600 | – | | | |
| Osteolisis carpotarsal falángica de Whyte Heminway | AD | | – | | | |
| Predominantemente de falanges distales | | | | | | |
| Síndrome de Hadju-Cheney | AD | 102500 | – | | | |
| Acrosteolisis neurogénica familiar de Giacci | AR | 201300 | – | | | |
| Síndrome mandíbulo acral | AR | 248370 | – | | | |
| Afectación predominante de diáfisis y metáfisis | | | | | | |
| Osteolisis expansiva familiar | AD | 174810 | – | 18q21.1-q22 | | |
| Fibromatosis hialina juvenil | AR | 228600 | + | | | |

**TABLA 2. – Osteocondrodisplasias letales (Spranger y Maroteaux 1991)**

1. Hipofosfatasia y anomalías similares
   - Hipofosfatasia
   - Displasia metafisaria letal
   - Otras formas
2. Condrodisplasia punteada y anomalías similares
   - Condrodisplasia punteada rizomélica
   - Condrodisplasia punteada letal dominante ligada a X
   - Displasia de Greenberg-Displasia de las diáfisis moteadas
3. Acondrogénesis y anomalías similares
   - Acondrogénesis I-A (Houston-Harris)
   - Acondrogénesis I-B (Fraccaro)
   - Acondrogénesis II (Langer-Saldino)
   - Hipocondrogénesis
   - Nueva osteocondrodisplasia letal
4. Displasia tanatofórica y anomalías similares
   - Displasia tanatofórica tipo I
   - Displasia tanatofórica tipo II
   - Acondroplasia homocigota
   - Acondroplasia letal
   - Variante de Glasgow
5. Condrodisplasias platispondílicas letales
   - Tipo Torrance
   - Tipo San Diego
   - Tipo Luton
   - Tipo Shiraz
   - Opsismodisplasia
   - Sexta y séptima formas de condrodisplasia platispondílica
6. Síndromes de costilla corta
   - Con polidactilia tipo I (Saldino-Noonan)
   - Con polidactilia tipo II (Verma-Naumoff)
   - Con polidactilia tipo III (Le Marec)
   - Con polidactilia tipo IV (Yang)
   - Displasia torácica asfixiante (Jeune)
   - Con polidactilia tipo VI (Majewski)
   - Con polidactilia tipo VII (Beemer)
7. Displasia metatrópica letal y anomalías similares
   - Hipercondrogénesis
   - Fibrocondrogénesis
   - Displasia Schneckenbecken
   - Otras formas

**TABLA 3. – Evolución de las clasificaciones de 17 displasias óseas**

| 1983 | 1992 | 1997 |
|---|---|---|
| *Habitualmente letales antes o después del nacimiento*<br>— Acondrogénesis tipo I<br>— Acondrogénesis tipo II<br>— Hipocondrogénesis<br>— Displasias tanatofóricas I y II<br>— Atelosteogénesis<br>*Habitualmente no letales*<br>— Acondroplasia<br>— Displasia diastrófica<br>— D. espóndiloepifisaria congénita<br>*Identificables en infancia tardía*<br>— Hipocondroplasia<br>— Displasia epifisaria múltiple<br>— Pseudoacondroplasia<br>— D. espóndiloepifisaria tardía<br>— Displasia de Stickler<br>— D. metafisaria tipo Jansen<br>— D. metafisaria tipo Schmid | *Grupo ACONDROPLASIA*<br>— D. tanatofórica<br>— Acondroplasia<br>— Hipocondroplasia<br>*Grupo ACONDROGÉNESIS*<br>— Tipo IB<br>*Grupo D. DIASTRÓFICA/ATELOSTEOGÉNESIS*<br>— Atelosteogénesis tipo 2<br>— D. diastrófica<br>*Grupo STICKLER-KNIEST*<br>— D. Kniest<br>— D. Stickler<br>*Grupo SED CONGÉNITA*<br>— Acondrogénesis tipo II<br>— Hipocondrogénesis<br>— SED congénita<br>*Grupo otras SE(M)D*<br>— SED tardía<br>— D. de Strudwick<br>— Pseudoacondroplasia<br>*Grupo DISPLASIA EPIFISARIA*<br>— Múltiple<br>*Grupo D. METAFISARIA*<br>— Jansen<br>— Schmid | *MUTACIÓN FGFR3*<br>— D. tanatofórica<br>— Acondroplasia<br>— Hipocondroplasia<br>*MUTACIÓN COL2A1*<br>— Acondrogénesis tipo II<br>— Hipocondrogénesis<br>— SED congénita<br>— D. Kniest<br>— D. Stickler<br>— D. Strudwick<br>— SED tardía<br>*MUTACIÓN DTDST*<br>— Acondrogénesis IB<br>— Atelosteogénesis 2<br>— D. diastrófica<br>*MUTACIÓN COMP*<br>— D. epifisaria múltiple<br>— Pseudoacondroplasia<br>*MUTACIÓN COL 10A1*<br>— D. metafisaria Schmid<br>*MUTACIÓN PTHrPR*<br>— D. metafisaria Jansen |

## Gráficas de crecimiento

La cuestión básica que se plantea dentro del estudio del crecimiento es la de si un niño es normal. En este sentido, la normalidad en un caso particular estará determinada por la frecuencia o la ocurrencia de su talla dentro de un grupo estandarizado, constituido por niños que son normales por definición. Este concepto introduce la necesidad de manejar conocimientos de estadística a la hora de obtener patrones de crecimiento. El crecimiento lineal postnatal sigue un patrón predecible; la velocidad de crecimiento es máxima durante la infancia precoz, posteriormente se enlentece entre los 4 y los 10 años, para sufrir una nueva aceleración durante la pubertad, hasta que cesa al fusionarse las epífisis óseas. A partir de los 2-3 años de edad, los niños alcanzan su «canal de crecimiento o percentil» y así continuarán a lo largo del período de crecimiento y desarrollo si mantienen un satisfactorio estado de salud (figs. 2 y 3).

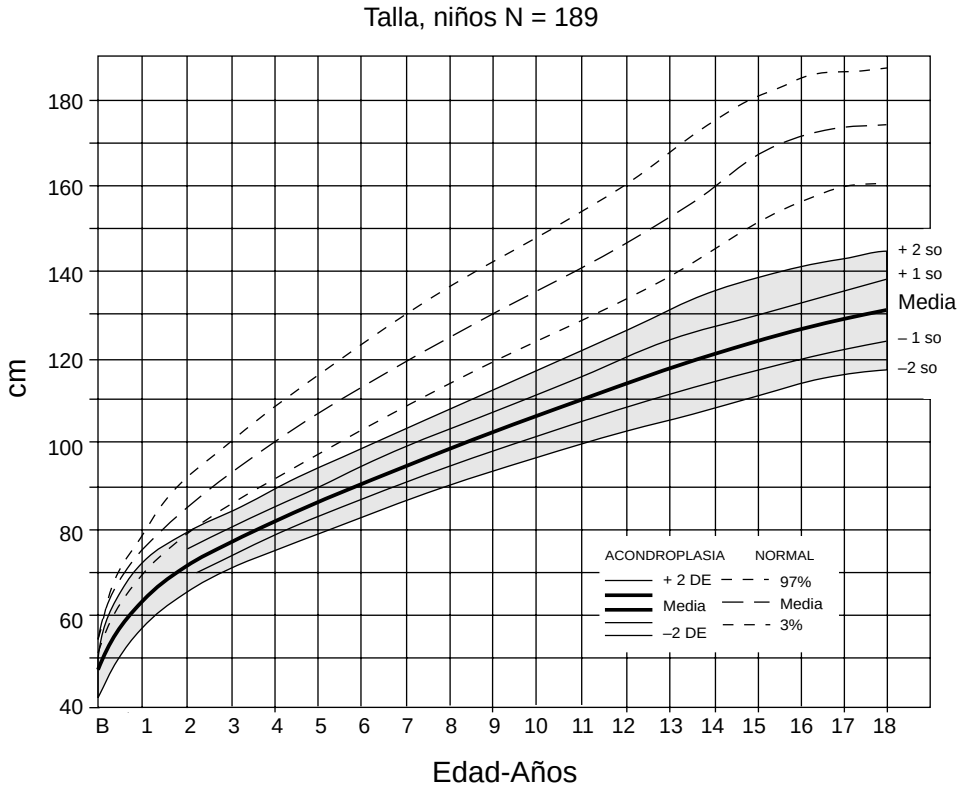



FIG. 2. – Acondroplasia

y diagnóstico diferencial de cada entidad. El diagnóstico de un tipo concreto de osteocondrodisplasia puede ser rechazado o al menos cuestionado cuando un paciente presente unas características auxológicas no compatibles con los estándares específicos de la enfermedad.

## Historia clínica familiar

La idea principal es la de obtener el mayor número posible de datos sobre los antecedentes familiares del enfermo. Conviene realizar un árbol genealógico que abarque, al menos, tres generaciones, en el que debe registrarse la consanguinidad, si existe, así como las tallas y aspectos faciales de los familiares, obtenidos directamente o por medio de fotografía.

Detalles respecto al embarazo de la madre deben ser tan completos como sea posible e incluir duración, enfermedades, medicaciones ingeridas, ganancia ponderal, así como tipo de trabajo. Interesa señalar las diferencias, si las hubo, con otros embarazos, así como la presencia de abortos.

## Historia clínica personal

En relación con la edad gestacional es importante conocer longitud, perímetro cefálico u otras mediciones practicadas por ultrasonido, durante el embarazo, en el caso de que se realizara dicha exploración. Igualmente, debe consignarse peso, talla y cuantas mediciones se hayan obtenido en el momento del nacimiento, así como la duración del embarazo. La exploración ecográfica prenatal es particularmente útil, ya que permite el diagnóstico de un número importante de osteocondrodisplasias (9).

El período de recién nacido debe ser recordado, ya que muchos trastornos óseos constitucionales que cursan con talla baja son claramente visibles desde el nacimiento. En unos casos, estos desórdenes son letales y están asociados frecuentemente con distrés respiratorio neonatal; en otros, no letales, se detectan visibles anomalías esqueléticas.

## Exploración física

El fin básico de la exploración física es determinar todos los signos anormales, distinguir aquellos que indiquen trastorno del desarrollo y, si es posible, diferenciar las anomalías primarias de las secundarias.

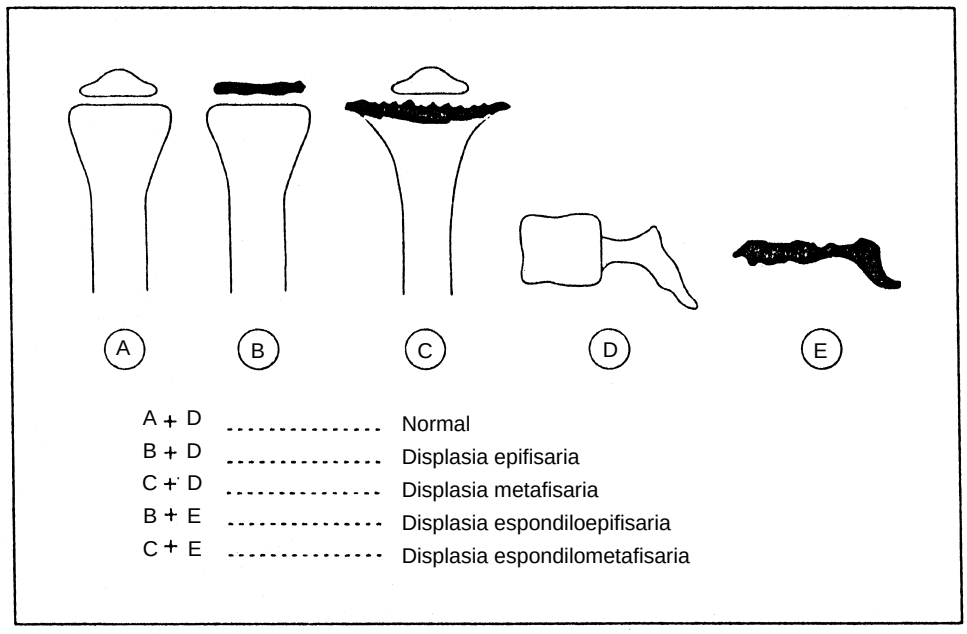
## Exploración radiográfica

Son necesarios estudios radiográficos para la diferenciación de las displasias esqueléticas. En ocasiones, conviene que sean de forma secuencial y otras veces ayudan para identificar las complicaciones específicas de cada displasia. El estudio radiológico es imprescindible y permite establecer la participación de vértebras y regiones de los huesos tubulares (fig. 4).

En el momento de la primera exploración debe practicarse una serie de proyecciones tales como: anteroposterior, lateral y de Towne para cráneo; anteroposterior lateral de columna vertebral; anteroposterior de pelvis y extremidades, incluidas manos y pies. En algunos casos deben obtenerse proyecciones o estudios especiales.

## Estudios anatomopatológicos

En un gran número de displasias se han podido apreciar alteraciones histológicas o ultraestructurales. En los casos de evolución fatal, especialmente si sucede en el período de recién nacido, conviene practicar estudios necrópsicos. Aunque en la mayoría de las displasias se detectan, únicamente, cambios inespecíficos, en otras los hallazgos permiten su identificación. Las zo-



7. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J. Pediatr.,* 93:435-438, 1978.
8. Horton WA, Hall JG, Scott CI, Pyeritz RE, Rimoin DL. Growth curves for height for diastrophic dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia congenita, and pseudoachondroplasia. *Am. J. Dis. Child.,* 136:316-319, 1982.
9. Bueno M.: Enfermedades óseas constitucionales. En: Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez R (eds). *Cruz Compendio de Pediatría,* pp. 633-639. Espaxs, Barcelona, 1998.
10. Bueno M., Bueno-Lozano M, Bueno AL. Retrasos de crecimiento de origen esquelético: con especial referencia a las osteocondrodisplasias. En: Bueno M (ed). *Crecimiento y desarrollo humanos y sus trastornos,* 2.ª ed., pp. 235-260. Ergón, Madrid, 1996.

# 6

# Hipocrecimiento por déficit de GH o de sus mediadores

A. FERRÁNDEZ LONGÁS

## INTRODUCCIÓN

La hormona de crecimiento, GH, es una proteína bien conocida, de 191 aminoácidos, cuyos efectos clínicos han sido repetidamente comprobados a lo largo de los últimos 40 años. Los mecanismos de su síntesis y liberación son objeto de intensa investigación actual. Antes de ser medida en plasma por radioinmunoensayo en 1965 (1), ya se administraba con fines terapéuticos tanto en USA como en Europa. Prader y cols. publicaron, en 1967, los resultados del tratamiento prolongado con GH de extracción hipofisaria humana (hGH) en 18 pacientes (2). Pronto se comprobó que sus efectos fundamentales eran anabolizante proteico y lipolítico. Fue en 1980 cuando Owerbach y cols. identificaron el gen responsable de su síntesis, localizándolo en las bandas 22-24 del brazo largo del cromosoma 17 (3). Ello permitió aclarar desde el punto de vista molecular (4), el déficit de GH más severo que existe o ausencia de GH, descrito años antes por Illig, Prader, Ferrández y Zachmann, y denominado por estos autores tipo A (5, 6), hoy tipo IA. Un paso adelante en el conocimiento del déficit de GH (GHD) fue la descripción de la composición y estructura del factor liberador de la GH (GHRH o GRF) (7) y su posterior localización en el cromosoma 20 (8). Últimamente, el conocimiento de los genes Pit 1 (9, 10) y Prophet del Pit 1 (11) han esclarecido algunos casos de panhipopituitarismo llamado idiopático. La demostración de mutaciones de estos genes de transcripción necesarios para el funcionamiento de las líneas celulares antehipofisarias responsables de la GH, TSH y prolactina (Pit 1) y de éstas más de LH y FSH con normalidad del

ACTH, en el caso del Prophet 1, podrían explicar casos familiares hasta ahora de etiopatogenia desconocida (12).

Lo sorprendente del estudio de varios casos de dos familias con anomalías del gen Prophet Pit 1 (13), es que las distintas deficiencias hormonales se manifiestan a lo largo de la vida; por ello, un niño que no presenta déficit de TSH puede hacerlo en la edad adolescente o adulta. También es llamativo cómo algún déficit muestra su efectividad progresivamente. Así sucede con las gonadotropinas que, si bien permiten el inicio puberal, éste se estanca y no progresa. De los casos familiares reseñados no todos presentan las mismas deficiencias y casi todos los estudiados muestran una hipoplasia hipofisaria en la resonancia magnética nuclear (RMN).

Otros factores mediadores de la síntesis o liberación de la GH como los GHRPs (Growth Hormone Releasing Peptides) permanecen aún en el plano experimental, sin traducción práctica suficientemente contrastada por el momento.

## DEFINICIÓN

La baja talla por déficit de GH es aquella debida a una ausencia o deficiencia en la síntesis de GH, bien por anomalías relacionadas con el gen codificador de la misma (gen GH que puede estar delecionado o mutado) o de los otros factores que hacen posible su liberación (GRF o GHRH) o su síntesis (Pit 1 y Prophet Pit 1). El déficit puede ser *selectivo* o *asociado* a otras deficiencias, *idiopático* (sin causa conocida, cada vez más infrecuente) o de *etiología conocida* (*genética* con o sin anomalía anatómica y secundaria a procesos orgánicos *adquiridos* que afectan al sistema hipotálamo-hipofisario).

La frecuencia del déficit de GH es desconocida con precisión, fijándose en un caso por cada 5.000 a 10.000 recién nacidos.

## SINTOMATOLOGÍA

Viene determinada predominantemente por el déficit de GH y en menor medida por las otras deficiencias asociadas. De éstas, el déficit de ACTH se puede manifestar en forma de hipoglucemias neonatales y el de gonadotropinas con micropene en los varones.

Habitualmente se ha dicho que la baja talla del déficit de GH comienza a manifestarse a lo largo de los 2-4 primeros años de vida. Sin embargo,

puede ya hacerlo al nacer o a lo largo de los primeros meses de vida. En el caso de ausencia de GH (tipo 1A) la baja talla ya está presente al nacer. Los casos descritos por Illig y cols. en 1970-1971 que denominaron a este grupo tipo A (5, 6), presentaban una talla al nacer claramente menor que sus hermanos no afectos; concretamente los 6 casos descritos midieron al nacer 49, 49, 48, 46, 45 y 45 cm, lo que supone –3,4 ± 0,8 DE al nacer. Sus tallas de RN fueron entre 4 y 8 cm inferiores a las de sus hermanos de similar edad gestacional (14). Este hecho ha sido corroborado por la mayoría de autores del cerca de centenar de casos descritos hasta la fecha, lo que confirma la tesis de que la GH ejerce un efecto sobre el crecimiento fetal.

Sin embargo, la mayoría de los casos de GHD no adquirido presentan un déficit más o menos severo de GH que se manifiesta con menos severidad pero sí ya a lo largo de los primeros años de vida.

Concretamente aquellos casos con malformaciones congénitas del SNC y, por tanto, de inicio precoz, muestran ya pronto un retraso del crecimiento. Especialmente los casos de anomalías de la línea media fácilmente reconocibles, deben ser controlados frecuentemente al ser unos posibles candidatos a deficitarios en GH. Poco a poco la talla va «perdiendo su percentil», lo que indica una velocidad subnormal de crecimiento para la edad en que se encuentra.

Para cada grupo de edad debe valorarse el ritmo normal de crecimiento (tablas 1-4) para ambos sexos (15). Junto a la pérdida de percentil se observa una ralentización de su curva de peso, de menor intensidad, con una conservación o ganancia de su panículo adiposo, de tal modo que estos niños son bajos y relativamente obesos. Para apreciar esto, la medida de talla, peso y panículo adiposo y su representación gráfica o expresión en DE, sitúa perfectamente la imagen antropométrica del niño que habitualmente es de: Talla –2 a –4 DE; peso –2 a –3 DE y panículo adiposo 0 a +1 DE. La edad ósea suele estar también retrasada en aproximadamente –2 DE (16, 17).

$$\text{Método DE-Score: } \frac{\text{Parámetro teórico para la edad cronológica} - \text{Parámetro del paciente}}{\text{Desviación estándar para la edad cronológica}}$$

La imagen física del niño con déficit de GH es la de un niño bajo para su edad, en general bajo para su familia, de buen aspecto nutricional, con proporciones corporales armónicas, con un peso menos retrasado que la talla y un panículo adiposo bien conservado. A pesar de ser niños inapetentes, llama

**TABLA 1. – Estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo normales. Centro «Andrea Prader»**

**Talla horizontal (cm). Varones**

| Edad explor. | Núm. indiv. | Media aritmética | Desviación típica | COEFICIENTES Skewness | COEFICIENTES Kurtosis | PERCENTILES 3 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 97 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (años) | | | | | | | | | | | | |
| 0,00 | 165 | 50,51 | 1,53 | -0,07 | 0,33 | 47,49 | 48,02 | 49,90 | 50,46 | 51,49 | 52,12 | 53,10 |
| 0,25 | 161 | 61,00 | 2,21 | 0,05 | 0,40 | 57,13 | 58,20 | 59,60 | 60,90 | 92,13 | 64,07 | 65,31 |
| 0,50 | 161 | 67,82 | 2,39 | -0,09 | -0,18 | 62,96 | 64,47 | 66,42 | 67,61 | 69,47 | 70,93 | 72,01 |
| 0,75 | 152 | 72,25 | 2,53 | -0,28 | -0,38 | 66,68 | 68,62 | 70,53 | 72,23 | 74,10 | 75,42 | 76,42 |
| 1,00 | 154 | 75,77 | 2,59 | -0,01 | 0,50 | 70,62 | 72,61 | 73,94 | 75,78 | 77,35 | 78,96 | 80,03 |
| 1,50 | 145 | 82,28 | 2,82 | 0,34 | 0,36 | 77,23 | 78,36 | 80,41 | 82,17 | 83,78 | 85,47 | 87,62 |
| 2 | 131 | 88,17 | 3,13 | 0,25 | 0,59 | 82,47 | 83,51 | 85,87 | 88,05 | 90,14 | 91,89 | 94,03 |
| 3 | 137 | 97,09 | 3,61 | 0,13 | 0,38 | 89,92 | 92,08 | 94,82 | 96,95 | 99,27 | 101,39 | 103,34 |

**Talla vertical (cm). Varones**

| Edad explor. | Núm. indiv. | Media aritmética | Desviación típica | COEFICIENTES Skewness | COEFICIENTES Kurtosis | PERCENTILES 3 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 97 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (años) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 126 | 87,93 | 3,13 | 0,26 | 0,45 | 82,20 | 84,17 | 85,64 | 87,87 | 90,00 | 91,72 | 93,90 |
| 3 | 137 | 96,78 | 3,48 | 0,16 | 0,85 | 90,51 | 92,21 | 94,66 | 96,82 | 99,16 | 101,07 | 102,65 |
| 4 | 134 | 104,27 | 4,09 | -0,04 | 0,76 | 95,99 | 98,80 | 101,97 | 104,35 | 107,23 | 109,05 | 110,80 |
| 5 | 133 | 111,12 | 4,30 | -0,56 | 0,49 | 102,60 | 105,20 | 108,60 | 111,30 | 114,10 | 116,16 | 119,46 |
| 6 | 136 | 117,61 | 4,73 | -0,07 | 0,43 | 107,62 | 111,44 | 114,50 | 117,80 | 120,97 | 123,43 | 126,91 |
| 7 | 128 | 123,39 | 5,06 | -0,10 | 0,69 | 112,06 | 116,70 | 120,15 | 123,50 | 126,97 | 129,51 | 133,41 |
| 8 | 128 | 128,92 | 5,40 | -0,22 | 0,51 | 116,78 | 121,59 | 125,50 | 129,15 | 132,95 | 135,41 | 138,47 |
| 9 | 124 | 134,28 | 5,83 | -0,01 | 0,42 | 122,38 | 126,13 | 130,31 | 134,40 | 138,20 | 140,92 | 145,23 |
| 10 | 121 | 139,77 | 6,16 | -0,05 | 0,28 | 127,16 | 131,48 | 136,04 | 139,85 | 144,17 | 146,98 | 150,41 |
| 11 | 119 | 144,83 | 6,37 | -0,08 | 0,19 | 132,46 | 135,46 | 141,17 | 145,26 | 149,05 | 152,13 | 155,86 |
| 12 | 121 | 150,09 | 7,13 | -0,02 | -0,35 | 138,17 | 140,07 | 145,59 | 149,90 | 155,43 | 159,27 | 162,39 |
| 13 | 116 | 156,57 | 8,23 | 0,01 | -0,60 | 143,00 | 145,40 | 150,90 | 156,90 | 163,13 | 166,65 | 171,10 |
| 14 | 111 | 163,30 | 8,58 | 0,01 | -0,32 | 147,50 | 152,10 | 156,65 | 164,40 | 168,95 | 174,40 | 178,50 |
| 15 | 106 | 169,30 | 7,78 | 0,06 | 0,64 | 154,07 | 159,60 | 164,38 | 169,85 | 174,30 | 177,55 | 183,09 |
| 16 | 93 | 172,67 | 7,16 | 0,38 | 1,01 | 161,15 | 163,74 | 168,30 | 172,50 | 176,20 | 181,78 | 185,81 |

**TABLA 2. – Estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo normales. Centro «Andrea Prader»**

**Velocidad de talla (cm/año). Varones**

| Edad explor. | Núm. indiv. | Media aritmética | Desviación típica | COEFICIENTES Skewness | COEFICIENTES Kurtosis | PERCENTILES 3 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 97 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (años) | | | | | | | | | | | | |
| 0 a 0,25 | 161 | 41,39 | 6,73 | 0,08 | 0,25 | 28,22 | 32,74 | 36,94 | 41,27 | 45,90 | 49,16 | 54,02 |
| 0,25 a 0,5 | 157 | 27,54 | 7,75 | 0,83 | 2,00 | 13,98 | 19,89 | 22,77 | 26,06 | 31,41 | 38,15 | 44,27 |
| 0,5 a 0,75 | 150 | 17,45 | 7,29 | 1,08 | 3,10 | 6,07 | 8,83 | 11,78 | 17,06 | 21,15 | 25,91 | 32,12 |
| 0,75 a 1 | 144 | 15,24 | 5,81 | 0,44 | 0,26 | 4,45 | 7,43 | 11,49 | 14,05 | 19,04 | 22,17 | 27,15 |
| 1 a 1,5 | 138 | 12,90 | 3,00 | -0,06 | -0,06 | 6,79 | 8,81 | 11,04 | 13,09 | 14,91 | 16,54 | 18,32 |
| 1,5 a 2 | 123 | 11,51 | 2,63 | 0,19 | -0,03 | 6,21 | 8,13 | 9,80 | 11,34 | 13,18 | 14,88 | 15,79 |
| 2 a 3 | 125 | 9,11 | 1,41 | 0,26 | 0,38 | 6,52 | 7,23 | 8,15 | 9,05 | 10,07 | 10,96 | 11,45 |
| 3 a 4 | 117 | 7,44 | 1,24 | -0,60 | 0,98 | 5,52 | 6,25 | 6,70 | 7,32 | 8,28 | 8,94 | 9,83 |
| 4 a 5 | 124 | 6,79 | 1,06 | -0,04 | 0,62 | 4,72 | 5,36 | 6,06 | 6,80 | 7,38 | 8,07 | 9,25 |
| 5 a 6 | 130 | 6,34 | 0,90 | -0,34 | -0,34 | 4,49 | 5,11 | 5,79 | 6,40 | 7,10 | 7,43 | 7,75 |
| 6 a 7 | 126 | 5,97 | 0,84 | 0,13 | 0,25 | 4,25 | 4,94 | 5,43 | 5,93 | 6,51 | 7,02 | 7,77 |
| 7 a 8 | 121 | 5,55 | 0,82 | -0,30 | 0,01 | 3,70 | 4,37 | 5,00 | 5,61 | 6,14 | 6,53 | 6,95 |
| 8 a 9 | 121 | 5,43 | 0,90 | 0,65 | 0,85 | 3,80 | 4,38 | 4,90 | 5,40 | 6,01 | 6,50 | 7,40 |
| 9 a 10 | 118 | 5,25 | 0,85 | 0,16 | 0,28 | 3,69 | 4,12 | 4,71 | 5,20 | 5,80 | 6,30 | 7,00 |
| 10 a 11 | 109 | 5,13 | 1,07 | 0,64 | 1,08 | 3,31 | 3,90 | 4,39 | 5,09 | 5,71 | 6,40 | 7,51 |
| 11 a 12 | 112 | 5,27 | 1,81 | 1,66 | 3,36 | 3,09 | 3,59 | 4,13 | 4,88 | 5,74 | 7,59 | 10,50 |
| 12 a 13 | 113 | 6,61 | 2,20 | 0,48 | -0,74 | 3,50 | 4,19 | 4,70 | 6,50 | 8,33 | 9,72 | 11,00 |
| 13 a 14 | 110 | 7,03 | 2,23 | 0,07 | -0,54 | 3,34 | 3,91 | 5,17 | 7,27 | 8,60 | 9,75 | 11,04 |
| 14 a 15 | 100 | 5,88 | 2,34 | -0,15 | -0,94 | 1,77 | 2,56 | 3,94 | 6,45 | 7,70 | 8,58 | 9,55 |
| 15 a 16 | 93 | 3,69 | 2,25 | 0,74 | -0,34 | 0,82 | 1,37 | 1,88 | 3,12 | 5,23 | 7,16 | 8,77 |

la atención su buen estado nutricional. La inteligencia suele ser normal y no se encuentran, por lo general, síntomas dismórficos o degenerativos.

El cuadro clínico es distinto si el déficit de GH va asociado a enfermedades sistémicas como celiaquía, talasemia, inmunodeficiencia combinada con ataxia, SIDA, privación afectiva con malos tratos, etc... o a cuadros sindrómicos entre los que se han comunicado disgenesia gonadal pura, neuropatía autónoma hereditaria sensorial, enfermedad de Perthes, nanismo Mulibrey, pseudohipoparatiroidismo, pancitopenia de Fanconi, anemia de Blackfan-Diamond, síndromes de Rieger, Louis Bar, Noonan, Silver-Russell, Prader-

**TABLA 3. – Estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo normales. Centro «Andrea Prader»**

**Talla horizontal (cm). Mujeres**

| Edad ex-plor. | Núm. indiv. | Media aritmé-tica | Desvia-ción típica | COEFI-CIENTES Skew-ness | Kur-losis | PERCENTILES 3 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 97 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (años) | | | | | | | | | | | | |
| 0,00 | 167 | 49,86 | 1,49 | -0,30 | 0,50 | 47,05 | 47,94 | 48,91 | 49,94 | 50,90 | 51,74 | 52,30 |
| 0,25 | 164 | 59,32 | 1,96 | -0,58 | 0,89 | 54,79 | 56,59 | 58,21 | 59,52 | 60,36 | 61,56 | 62,46 |
| 0,50 | 161 | 65,79 | 2,05 | -0,27 | 0,07 | 61,38 | 63,05 | 64,50 | 65,93 | 67,08 | 68,19 | 69,48 |
| 0,75 | 158 | 70,07 | 2,10 | -0,28 | 0,03 | 65,17 | 67,28 | 68,62 | 70,26 | 71,39 | 72,73 | 73,83 |
| 1,00 | 156 | 73,68 | 2,17 | 0,10 | -0,23 | 69,87 | 70,83 | 71,95 | 73,65 | 75,20 | 76,54 | 77,66 |
| 1,50 | 146 | 80,28 | 2,52 | 0,14 | -0,05 | 75,35 | 76,99 | 78,63 | 80,10 | 81,85 | 83,48 | 84,98 |
| 2 | 139 | 86,24 | 2,86 | 0,11 | -0,16 | 80,53 | 83,09 | 84,18 | 86,05 | 88,04 | 90,40 | 91,92 |
| 3 | 136 | 95,41 | 3,21 | 0,36 | -0,20 | 89,66 | 91,36 | 92,92 | 95,40 | 97,10 | 99,62 | 102,24 |

**Talla vertical (cm). Mujeres**

| Edad ex-plor. | Núm. indiv. | Media aritmé-tica | Desvia-ción típica | COEFI-CIENTES Skew-ness | Kur-losis | PERCENTILES 3 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 97 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (años) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 133 | 86,07 | 2,84 | 0,11 | -0,25 | 80,09 | 82,92 | 84,09 | 85,90 | 87,93 | 90,12 | 91,31 |
| 3 | 136 | 95,19 | 3,23 | 0,41 | -0,14 | 89,66 | 91,23 | 92,89 | 95,06 | 97,29 | 99,81 | 102,30 |
| 4 | 133 | 102,93 | 3,50 | 0,21 | 0,07 | 96,13 | 98,56 | 100,46 | 102,77 | 105,25 | 107,56 | 109,55 |
| 5 | 126 | 109,63 | 4,03 | -0,30 | 1,51 | 102,52 | 104,71 | 107,00 | 109,50 | 112,55 | 114,63 | 116,85 |
| 6 | 129 | 116,24 | 4,04 | 0,04 | -0,25 | 108,48 | 111,20 | 113,10 | 116,40 | 119,25 | 122,00 | 123,33 |
| 7 | 124 | 122,09 | 4,31 | 0,15 | -0,20 | 113,17 | 117,00 | 119,00 | 122,00 | 124,97 | 128,50 | 130,22 |
| 8 | 123 | 127,83 | 4,43 | 0,16 | -0,34 | 118,94 | 122,58 | 124,50 | 127,70 | 130,90 | 133,92 | 137,19 |
| 9 | 123 | 133,26 | 4,88 | 0,23 | -0,39 | 124,02 | 127,67 | 129,77 | 132,91 | 136,34 | 139,71 | 143,19 |
| 10 | 121 | 138,82 | 5,44 | 0,27 | -0,21 | 128,61 | 132,47 | 135,05 | 138,47 | 142,43 | 145,28 | 149,51 |
| 11 | 121 | 144,94 | 5,87 | 0,15 | -0,24 | 134,07 | 137,71 | 140,69 | 144,80 | 148,79 | 152,40 | 156,29 |
| 12 | 121 | 151,23 | 5,82 | 0,00 | -0,27 | 140,61 | 143,32 | 146,83 | 151,59 | 155,09 | 158,10 | 162,73 |
| 13 | 114 | 156,55 | 5,19 | 0,18 | 0,09 | 147,78 | 149,93 | 153,15 | 156,60 | 159,80 | 162,80 | 168,03 |
| 14 | 112 | 159,90 | 4,83 | 0,31 | -0,29 | 151,93 | 154,50 | 156,18 | 159,70 | 162,58 | 167,08 | 169,81 |
| 15 | 106 | 161,40 | 4,94 | 0,31 | -0,42 | 153,17 | 155,55 | 157,83 | 161,35 | 164,25 | 168,45 | 170,90 |
| 16 | 101 | 162,22 | 5,07 | 0,31 | -0,34 | 153,90 | 156,00 | 158,80 | 162,20 | 165,10 | 169,90 | 171,70 |

**TABLA 4. – Estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo normales. Centro «Andrea Prader»**

**Velocidad de talla (cm/año). Mujeres**

| Edad explor. | Núm. indiv. | Media aritmética | Desviación típica | COEFICIENTES Skewness | COEFICIENTES Kurtosis | PERCENTILES 3 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 97 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (años) | | | | | | | | | | | | |
| 0 a 0,25 | 164 | 37,37 | 6,82 | -0,48 | 0,29 | 23,52 | 27,94 | 32,88 | 37,99 | 42,06 | 45,08 | 49,61 |
| 0,25 a 0,5 | 158 | 25,85 | 6,59 | 0,17 | -0,29 | 13,57 | 18,00 | 21,63 | 24,78 | 30,63 | 34,65 | 39,02 |
| 0,5 a 0,75 | 153 | 16,72 | 5,69 | 0,51 | 0,93 | 6,37 | 9,58 | 13,25 | 16,43 | 20,00 | 22,95 | 28,09 |
| 0,75 a 1 | 148 | 14,89 | 5,13 | 0,53 | 1,30 | 6,12 | 7,68 | 11,61 | 14,34 | 17,70 | 20,81 | 25,09 |
| 1 a 1,5 | 144 | 13,24 | 2,52 | -0,15 | 0,00 | 8,20 | 10,20 | 11,42 | 13,41 | 14,82 | 16,45 | 17,69 |
| 1,5 a 2 | 134 | 11,59 | 2,50 | 0,08 | 0,19 | 7,22 | 7,87 | 9,98 | 11,50 | 13,05 | 14,89 | 16,18 |
| 2 a 3 | 130 | 9,21 | 1,31 | 0,68 | 1,11 | 7,10 | 7,66 | 8,26 | 9,15 | 9,85 | 10,59 | 12,33 |
| 3 a 4 | 122 | 7,70 | 1,09 | -0,13 | 0,08 | 5,33 | 6,27 | 6,92 | 7,74 | 8,43 | 9,07 | 9,95 |
| 4 a 5 | 121 | 6,94 | 0,89 | -0,08 | 0,13 | 4,98 | 5,91 | 6,33 | 6,90 | 7,50 | 8,23 | 8,62 |
| 5 a 6 | 124 | 6,40 | 0,94 | -0,29 | 0,09 | 4,39 | 4,98 | 5,88 | 6,49 | 7,00 | 7,51 | 8,20 |
| 6 a 7 | 123 | 5,83 | 0,85 | 0,09 | -0,25 | 4,15 | 4,76 | 5,20 | 5,81 | 6,49 | 7,08 | 7,63 |
| 7 a 8 | 121 | 5,62 | 0,88 | 0,39 | 0,08 | 3,98 | 4,47 | 5,04 | 5,51 | 6,15 | 6,81 | 7,56 |
| 8 a 9 | 124 | 5,46 | 1,14 | 2,18 | 8,10 | 3,94 | 4,43 | 4,90 | 5,40 | 5,73 | 6,54 | 8,09 |
| 9 a 10 | 121 | 5,60 | 1,26 | 0,89 | 1,69 | 3,90 | 4,20 | 4,80 | 5,50 | 6,10 | 7,40 | 8,46 |
| 10 a 11 | 116 | 6,12 | 1,71 | 0,62 | -0,39 | 3,80 | 4,20 | 4,78 | 5,80 | 7,40 | 8,50 | 9,62 |
| 11 a 12 | 117 | 6,30 | 1,62 | -0,55 | 0,72 | 2,49 | 4,40 | 5,30 | 6,30 | 7,50 | 8,30 | 9,00 |
| 12 a 13 | 112 | 5,13 | 2,00 | -0,49 | -0,70 | 1,30 | 2,40 | 3,38 | 5,55 | 6,70 | 7,40 | 7,97 |
| 13 a 14 | 110 | 2,99 | 1,72 | 0,32 | -0,59 | 0,30 | 0,81 | 1,61 | 2,88 | 4,24 | 5,26 | 6,27 |
| 14 a 15 | 106 | 1,42 | 1,07 | 0,92 | 0,72 | 0,00 | 0,25 | 0,60 | 1,30 | 2,08 | 2,71 | 3,80 |
| 15 a 16 | 96 | 0,74 | 0,52 | 0,27 | -0,57 | 0,00 | 0,00 | 0,39 | 0,71 | 1,11 | 1,45 | 1,61 |

Willi-Labhart, Laurence-Moon-Biedl-Bardet, etc... Así pues, la existencia de estos síndromes no elimina un déficit de GH con los que puede coexistir y en los que la sintomatología predominante es la propia del síndrome.

## HIPOCRECIMIENTO POR DÉFICIT DE GRF O GHRH

Sería el de aquel niño con déficit de síntesis de GRF que no ha sido descrito hasta el momento. A pesar de conocerse bien la estructura del

gen responsable de la síntesis de GRF, no ha sido publicado todavía ningún caso con deleción o mutación de dicho gen. Sin embargo, el estudio de casos deficitarios en GH ha demostrado que la administración de GRF provoca una buena respuesta hipofisaria de GH, indicando que se trata de un fallo de actuación hipotalámica más que hipofisaria. Nosotros hemos tenido ocasión de estudiar familias con varios miembros patológicamente bajos, en los que la hiposecreción de GH en los tests habituales mostraba unos valores normales e incluso elevados tras GRF (18). A excepción de los casos deficitarios en GH debidos a una anomalía orgánica o génica que afectan a la síntesis hipofisaria de GH, en los llamados idiopáticos, hasta un 77 % de ellos responden a la administración de GRF. Cabe pensar que en estos casos, frecuentemente familiares, lo que subyace es una anómala estimulación de la adenohipófisis por parte del hipotálamo. Sin embargo, hasta hoy día no se ha descrito una anomalía génica que afecte al gen del GRF, por lo que otros genes permisivos de su expresión hipotalámica o de su actuación a través de su receptor podrían ser los responsables.

## HIPOCRECIMIENTO POR ANOMALÍAS DEL GEN Pit 1

En 1990, Li S. y cols., identificaron unas mutaciones en el ratón Snell, del gen Pit 1 codificador de un factor de transcripción, responsable específico de la proliferación y funcionamiento permanente de tres líneas celulares hipofisarias: las tireotropas, las lactotropas y las somatotropas (19). Dos años más tarde, Pfäffle y cols. y Tatsumi y cols. describieron los primeros pacientes con déficit de GH, PL y TSH debidos a mutaciones del gen Pit 1 (9, 10).

Anomalías de este gen pueden explicar algunos casos de déficit combinado de GH y TSH que hasta ahora pretendíamos explicar por una insuficiencia tiroidea adquirida provocada por el tratamiento con hGH. La etiología de este hipotiroidismo adquirido nunca fue convincentemente demostrada, por lo que es razonable pensar que al menos en alguno de estos casos subyace una mutación del gen Pit 1. A la vista de esta posibilidad, se hace imperativo medir la concentración de prolactina o mejor aún estudiar su secreción tras estímulo con TRH para demostrar su déficit.

## HIPOCRECIMIENTO POR ANOMALÍAS DEL GEN
### Prophet del Pit 1

En 1998 han sido comunicados casos clínicos, familiares, en los que al déficit de GH, PL y TSH, se añade el de LH y FSH, con normalidad del ACTH y de la hormona del lóbulo posterior ADH (12). Su antecedente en animales es el ratón enano Ames (df) con mutación del gen denominado PROP-1 codificador para un factor de transcripción de las líneas células hipofisarias productoras de GH, PL, TSH, LH y FSH (11). Llamativo de estos pacientes pertenecientes a once familias estudiadas es la diferente expresividad clínica dentro de la misma familia y las distintas edades en las que van apareciendo los síntomas (13). Tanto es así, que algunas de las hormonas implicadas como TSH o gonadotropinas son normales durante los primeros años de la vida para hacerse insuficientes después. De cinco casos pertenecientes a dos familias, tres de una y otro de la segunda familia, presentaban una hipoplasia de la hipófisis en la RMN (13), como queda ya dicho en la introducción.

## ESTUDIO DE LA SECRECIÓN DE GH

Una vez sospechada la existencia de un GHD por los datos que proporciona la anamnesis, la auxología y la exploración clínica, parece apropiado confirmar dicho déficit midiendo la secreción de GH. Dado que esta secreción sólo está ausente en el tipo IA excepcional o en los casos de aplasia congénita o adquirida de la hipófisis fácilmente diagnosticables, nos encontramos que la mayor parte de los casos presentan ciertos niveles de GH en plasma. La secreción de GH es un fenómeno complejo, multifactorial, variable, poco reproducible que se traduce en un continuum de sus valores plasmáticos, más aún si éstos se obtienen con estímulos no fisiológicos como son los tests farmacológicos. Por otro lado, éstos son obligados, ya que la concentración basal de GH no sirve para el diagnóstico de GHD, ya que tanto en esta situación como en el caso de normalidad se halla siempre invariablemente baja. El nivel de GH en plasma que se acepta como excluyente de un GHD es superior a 10 ng/ml en al menos 2 tests de estímulo. Sin embargo, el que un valor de 11 ng/ml pueda servir de exclusión de un GHD y, por tanto, de la posibilidad de tratar con hGH, es un criterio restrictivo que hoy día sigue controvertido (20). Tanto es así, que basándose en la evidencia de estudios rigurosos, en la comprobación de falsos «nor-

males» siguiendo sólo ese criterio, el crecimiento de catch-up tras hGH en casos que según los valores de GH no habrían sido tratados, en los porcentajes de casos con GHD comprobado, que mostraron valores de GH superiores a 10 ng/ml, muchos autores consideran que lo prioritario son los criterios auxológicos y clínicos (20).

La medición de IGFI o IGFBP3, de GH en orina o la secreción fisiológica plasmática nocturna o diurna no ha resuelto el tema, siendo en parte válidos los argumentos dados para los valores de GH (17), especialmente teniendo en cuenta la baja especificidad del IGFI no raramente bajo en niños normales. Rosenfeld y cols. demostraron que un 18 % de niños con GHD presentaban valores normales de IGFI, mientras que nada menos que un 32 % de niños bajos pero normales, esto es, sin GHD, mostraban valores bajos de IGFI (21). Si además tenemos en cuenta la heterogeneidad de las formas circulantes de GH, los diferentes ensayos usados, la limitada reproductividad de los tests farmacológicos, etc..., se deduce el valor sólo relativo de la medición de GH. Sin embargo, dado el propósito de esta monografía, puede servir como orientación diagnóstica el que ante una sospecha de GHD, esto es, habiéndose descartado otras causas de hipocrecimiento, se procede a una medición basal de IGFI; si éste muestra un valor bajo (22, 23), debe procederse a medir la secreción de GH en un test que puede ser sencillo «casi» fisiológico como el de ejercicio simple en ayunas (demasiados falsos negativos) o farmacológico como test de tolerancia a la insulina, clonidina, ornitina, en un hospital cualificado. El incremento insuficiente de la GH debe ser probado al menos en dos tests. La resonancia magnética nuclear permite visualizar perfectamente la región hipotálamo-hipofisaria, debiendo introducirse cada vez más en nuestro arsenal diagnóstico.

## TRATAMIENTO

El único tratamiento posible en la actualidad es la administración sustitutiva de hormona de crecimiento de origen recombinante (rhGH) a la dosis de 0,4 U/kg/semana, subcutánea, diaria, antes de acostarse. Esta dosis se puede incrementar a 0,6-0,7 U/kg/semana en la pubertad. Estudios de farmacovigilancia han demostrado la inocuidad de este tratamiento, tanto más cuanto que se trata de sustituir una proteína deficitaria. Especialmente importante es la observación epidemiológica a través del programa KIGS que a lo largo de los últimos 10 años ha recogido esta información de más de

30 países de todo el mundo, basada en 25.977 casos, representando 62.419 años de tratamiento (24).

Las nuevas moléculas de GH obtenidas por recombinación genética no sólo han hecho desaparecer el riesgo de encefalitis de Creutzfeldt Jacob de los extractos hipofisarios antiguos, sino que no suponen riesgo mayor de recidivas de procesos tumorales del SNC, una causa frecuente hoy día de GHD adquirido (24, 25). En lo que respecta a la posible aparición de leucemias durante el tratamiento con hGH, la Sociedad Internacional de Endocrinología Pediátrica, a la que se adhirió la homóloga norteamericana, publicaron que no es posible deducir una relación causal entre leucemia y tratamiento con hGH (26). En este sentido, el trabajo de Sinués y cols., demostrando que la rhGH no se comporta como mutágena, esto es, que su administración no provoca la aparición de mutágenos, ha sido decisiva (27).

Complicaciones achacables al tratamiento con hGH, definidas como sucesos adversos acaecidos durante la administración de rhGH como fragmentación o lisis de la cabeza femoral, hipertensión endocraneal benigna, síndrome de túnel carpiano más observado en adultos, retención acuosa, etcétera..., son excepcionales y transitorias. Ante dichos sucesos adversos debe suspenderse el tratamiento 2-3 meses, pudiendo reanudarse posteriormente.

Si el tratamiento es inefectivo hay que pensar que no se administra correctamente, que la dosis es insuficiente, que coexiste un déficit larvado de TSH y, por tanto, de $T_4$, en una incorrecta nutrición proteico-calórica o en un hipogonadismo que hay que sustituir en la época puberal. La aparición de anticuerpos anti hGH durante el tratamiento es tan débil que no invalida el efecto; sólo es masiva en la mayoría de los casos de tipo IA, en bastantes de los cuales hace inefectivo el tratamiento.

El tratamiento debe prolongarse hasta alcanzar la talla definitiva. Hasta hace poco propugnábamos suspender la medicación cuando la talla alcanzada era social y familiarmente aceptable o cuando faltaban pocos centímetros (1-2) para la talla definitiva. Hoy día hemos cambiado de opinión al comprobar que los efectos deletéreos del déficit de GH condicionan gravemente las condiciones de vida del adulto. Los efectos metabólicos negativos del déficit se aprecian fundamentalmente en una disminución de la masa muscular que se intercambia por tejido graso, una pérdida de masa ósea, elevación del colesterol, fatiga física, bajo rendimiento cardíaco, deterioro vascular y pobre calidad de vida. Por todo ello, una vez terminado el crecimiento, se recomienda reevaluar de nuevo el diagnóstico, comprobar todas las deficiencias asociadas y junto con los endocrinólogos de adul-

tos reiniciar o proseguir el tratamiento. Todo este proceso huelga si el déficit es orgánico o incluso si el panhipopituitarismo, aunque idiopático, ha sido convenientemente demostrado en años anteriores.

Las deficiencias asociadas más corrientes son la de TSH, que exige una dosis diaria de $T_4$ entre 100 y 200 mcg/día, de LH-FSH que habrá que sustituir en varones con testosterona a dosis iniciales de 50 mg/mes de un preparado depot a partir de los 16 años, y de estrógenos, primero solos, luego asociados con progesterona, a partir de los 14 años en mujeres. Tanto las dosis como las edades aquí propuestas deben ser individualizadas, no existiendo normas rígidas al respecto. Sí debe tenerse en cuenta que la adición de esteroides sexuales, especialmente estradiol, va a provocar una aceleración de la maduración ósea y, por tanto, un acortamiento del período residual de crecimiento; por ello, y según la talla que ya se haya alcanzado, los factores psicosociales individuales y el riesgo de osteoporosis en parte paliado ya con la hGH, habrá que tomar la decisión tanto del momento como de la dosis.

Raras veces el déficit de ACTH exige sustitución con hidrocortisona (5-10 mg al día suelen bastar). Éste es el caso de crisis de desfallecimiento, hipoglucemias o cansancio inadecuado ante ejercicios suaves. La hormona antidiurética es fácil de sustituir y cada paciente encuentra pronto su dosis que suele bastar con 2 (a veces 3) aplicaciones nasales de arginina-vasopresina DDAVP.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Click JM, Roth J, Yalow TS, Berson JA. The regulation of growth hormone secretion. *Recent Progr. Horm. Res.,* 21:241, 1965.
2. Prader A, Zachmann M, Poley JR, Illig R, Széky J. Long-term treatment with human growth hormone (Raben) in small doses. Evaluation of 18 hypopituitary patients. *Helv. Paediat. Acta,* 22:423, 1967.
3. Owerbach D, Rutter WJ, Martial JA, Baxter JD, Showg TP. Genes for growth hormone, chorionic somatomammotropin and growth hormone-like gene on chromosome 17 in humans. *Science,* 20:289-299, 1980.
4. Phillips III JA, Hjelle BL, Seeburg PH, Zachmann M. Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 78:6372-6375, 1981.
5. Illig R, Prader A, Ferrández A, Zachmann M. Hereditary prenatal growth hormone deficiency with increased tendency to growth hormone antibody formation. En: Kracht J (ed). *Endokrinologie der Entwicklung und Reifung,* p. 246. Springer Verlag, Berlín, 1970.
6. Illig R, Prader A, Ferrández A, Zachmann M. Hereditary prenatal growth hormone deficiency with increased tendency to growth hormone antibody formation. («A-type» isolated growth hormone deficiency). *Acta Paediatr. Scand. Suppl.,* 50:607, 1971.

7. Mayo KE. Structure and expression of growth hormone-releasing hormone (GHRH) genes. En: Müller EE, Cocchi D, Locatelli V. eds. *Advances in growth hormone and growth research,* pp. 217-230. Pytagora Press. Springer Verlag, 1989.
8. Pezzolo A, Gimelli G, Sposito M, Giussani U, Rossi E, Sulfardi O. Definitive assignment of the growth hormone releasing factor gene to 20q11,2. *Human. Genet.,* 93:213-214, 1994.
9. Pfäffle RW, di Mattia GE, Parks JS, Brown MR, Wit JM, Jansen M et al. A mutation in the POU-specific domain of Pit 1 and hypo pituitarism without pituitary hypoplasia. *Science,* 257:1118-1121, 1992.
10. Tatsumi K, Miyai K, Notomi T, Kaibe L, Amino N, Mizumo Y et al. Cretinism combined hormone deficiency caused by a mutation in the Pit 1 gene. *Nat. Genet.,* 1:56-58, 1992.
11. Sornson MW, Wu W, Dasen JS, Flyn SE, Normon DJ, O'Connell SM et al. Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit 1 homeo domain factor defective in ames dwarfism. *Nature,* 384:327-333, 1996.
12. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell MO et al. Mutations in the Prop-1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat. Genet.,* 18:147-149, 1998.
13. Flück Ch, Deladoey J, Rutishauser K, Eblé A, Marti U, Wu W, Mullis PE. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP-1 gene mutation resulting in the substitution of Arg-Cys at Codon 120 (R120c). *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 83:3727-3734, 1998.
14. Ferrández Longás A, Mayayo E, Labarta JI, Ciprés L. Déficit hereditario de GH. En: *Actualizaciones en Endocrinología. Crecimiento II.* Eds, E Herrera, C Pavia, R Yturriaga, pp. 25-39, 1996.
15. Ferrández A, Mayayo E, Ruiz-Echarri M, Puga B, Labena C, Labarta JI: I. Talla Baja: Aspectos auxológicos. II. Gráficas de crecimiento en la población española. En: *Endocrinología Pediátrica y del Adolescente,* cap. I, pp. 25-32. Ed. R. Gracia Bouthelier. Tesitex, Salamanca 1994.
16. Ferrández Longás A, Mayayo Dehesa E, Ferrández Arenas A, Ruiz Echarri Celaya M. Etiopatogenia de los retrasos del crecimiento. En: *Retrasos del Crecimiento.* B. Moreno y J.A. Tresguerres, Ed. Díaz de Santos. 14:195-211, 1996.
17. Ferrández A, Mayayo E, Labarta JI: Déficit de Hormona de Crecimiento. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.* Eds. J Argente, A Carrascosa, R Gracia y F Rodríguez Hierro. Edimsa, 10:155-166, 1995.
18. Ferrández A, Phillips III JA, Mayayo E, Arnal JM, Rodríguez M, Ciprés L, Guallar A, Delso C, Antón R. Defectos hereditarios de los genes de la GH. En: Hernández M. Ed. *Hormona de Crecimiento,* Díaz de Santos. 3:73-105, 1988.
19. Li S, Crenshaw III B, Rawson EJ, Simmons DM, Swanson LW, Rosenfeld MG. Dwarf locus mutants lacking three cell types result from mutations in the POU-domain of Pit 1. *Nature,* 347:528-533, 1990.
20. Sagesse G, Ranke MB, Saenger P, Rosenfeld RG, Tanaka T, Chaussain JL, Savage MO. Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Children and Adolescents: Towards a Consensus. *Horm. Res.,* 50:320-340, 1998.
21. Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PDK, Hintz RL. Insulin growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J. Pediatr.,* 109:428-433, 1986.
22. Argente J, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Hervás F, Stene M et al. Normative data for Insulin-Like and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age and sex-related changes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 77:1522-1528, 1993.

23. Cortés Blanco A. Estudio de la función endocrina tiroidea, gonadal, corticosuprarrenal, del sistema IGFI y de la Osteocalcina en niños sanos zaragozanos de 0 a 14 años. (Tablas de Resultados de la Tesis Doctoral. Univ. de Zaragoza 1998). Dep. legal Z-316-99. 1-27, 1999.
24. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years' experience in KIGS, a pharmacoepidemiological survey. En: *Growth Hormone Therapy in KIGS-10 years Experience,* MB Ranke y P Wilton, Eds. JA Barth Verlag, 31:349-364, 1999.
25. Ogilvy-Stuart AL, Shalet JM. Tumor occurrence and recurrence. *Horm. Res.,* Suppl 38:50-55, 1992.
26. Ritzen EM, Czernichow P, Preece M, Ranke M, Wit JM. Safety of human growth hormone therapy. Official ESPE Statements on the safety of HGH. *Horm. Res.,* 39:92-93, 1993.
27. Sinués B, Mayayo E, Bernal ML, Lanuza J, Saenz MA, Ferrández A. Biomonitoring of exposure to mutagens/carcinogens in GH deficient children undergoing treatment with recombinant GH. *Acta Pediatr. Scand.,* Suppl 379:164, 1991.

# 7

# Hipocrecimiento de origen psicológico

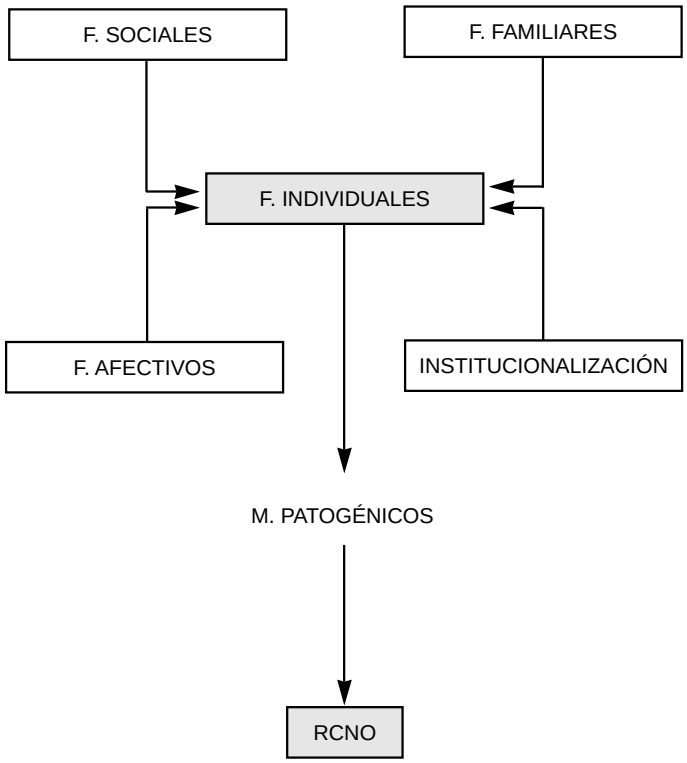
J. M. FERNÁNDEZ GARCÍA

El síndrome de carencia afectiva es una entidad nosológica que actualmente se enmarca dentro de los retrasos de crecimiento no orgánicos (RCNO). Bajo estos términos se incluyen una serie de trastornos que afectan fundamentalmente al crecimiento, desarrollo y comportamiento infantil. En la literatura ha recibido nombres como síndrome de carencia afectiva, deprivación emocional, deprivación materna, fracaso de crecimiento ambiental, nanismo por deprivación, hiposomatotropismo reversible, hipopituitarismo transitorio, nanismo psicosomático, nanismo por abuso, retraso de crecimiento de origen psicosocial, hospitalismo y más recientemente síndrome de Kaspar Hauser. Esta diversidad terminológica se debe al momento en que cada autor describe sus experiencias, área de conocimiento en que ejerce su actividad, edad del niño, etc., así como a la inexistencia de un criterio ecléctico que base la descripción de los trastornos en un concepto integral del niño capaz de aunar la esfera biológica, psicosocial y social.

El término más utilizado es el de retraso de crecimiento psicosocial, término que engloba todos los casos en los que la existencia de una estatura baja o un retraso de la pubertad durante la infancia se asocian con una carencia afectiva y/o abuso psicosocial, para el cual no existe otra explicación.

## FACTORES PREDISPONENTES

Se pueden individualizar los siguientes tipos de factores, estrechamente relacionados entre sí:




## Factores sociales

Es clara la importancia que adquiere para el niño la existencia de determinados factores sociales y económicos para lograr un adecuado crecimiento y desarrollo como una correcta alimentación y nutrición, un nivel sanitario que le permita prevenir y tratar adecuadamente las enfermedades más frecuentes de la infancia, un nivel económico suficiente, etc.

## Factores familiares

La familia constituye el núcleo esencial en el que el niño recibe la atención, cuidados y afectos necesarios para que su crecimiento y desarrollo sean normales. Los problemas familiares pueden ser de índole económica, sanitaria o de relaciones entre sus miembros. Cuando esto sucede se deteriora la armonía familiar y el niño pasa a ocupar un lugar secundario que le privará de la atención y cuidados necesarios. Evans describe tres tipos de familias en niños con RCNO. El primero se corresponde con el *síndrome del niño vul-*

*nerable,* con las siguientes características: 1) Adecuado nivel de vida. 2) Atención y cuidados adecuados. 3) La madre vive un mundo imaginario en el que piensa que el niño está mal y teme por su vida. 4) Cuando el niño ha de ser ingresado, tras varios meses, la madre cree que ha perdido a su hijo. 5) Generalmente, cuando transcurre el tiempo las cosas vuelven a su sitio.

En el segundo grupo de familias existe una cronificación de la situación con depresión materna más estable. Las características de este grupo son: 1) Peores condiciones de vida. 2) El niño no es bien atendido y carece incluso de medios materiales suficientes. 3) La madre muestra una grave depresión en la que no es posible transmitir afecto a su hijo. 4) La relación madre-hijo es inestable y con escasos lazos afectivos. 5) La madre está convencida de que el niño está enfermo o retrasado en sus adquisiciones. 6) El pronóstico es malo, sólo podrá cambiar si se producen importantes cambios en la vida y actitud de la familia.

Las características del tercer grupo son las siguientes: 1) Condiciones de vida bastante malas. 2) El niño no sólo no está cuidado, sino que está sometido a situaciones de peligro o clara desatención. 3) La madre muestra hacia el niño una clara repulsa y no hay lazos afectivos. 4) La relación madre/hijo es de total rechazo. 5) La madre describe a su hijo como un ser esencialmente malo. 6) El pronóstico es muy malo y la única solución es la adopción.

## Factores afectivos

En este grupo es necesario hacer una distinción entre tres aspectos distintos: perfil psicológico y emocional de la madre, situación de carencia afectiva y lo que llamamos *privación encubierta.*

### *Perfil psicológico y emocional de la madre*

La capacidad de la madre para satisfacer las necesidades afectivas del niño pueden verse afectadas por: 1) Desequilibrio emocional y adoptar una actitud pasiva con sentimientos de culpa y ansiedad, que le impiden ocuparse adecuadamente de su hijo y comienzan a establecerse unas relaciones muy pobres. 2) Existencia de conflictos previos sin resolver. 3) Problemas matrimoniales. Esta situación ha sido descrita como incompetencia materna.

### *Privación afectiva*

La privación de los cuidados maternos ha sido referida de muy diversas maneras. Freud define la *pérdida del objeto amoroso* durante las primeras

etapas de la vida, que puede conducir a trastornos emocionales que se manifiestan por cese de interés por el mundo exterior, pérdida de la capacidad de amar y una importante disminución del amor propio. Ajuriaguerra llama a esta situación *desaferentización de afectos,* definiendo las aferencias como el conjunto de estímulos que vienen del exterior y son capaces de enriquecernos y permitir la formación y desarrollo de la personalidad.

### *Privación encubierta*

El término *hospitalismo intrafamiliar* designa el cuadro que presentan niños privados de afecto dentro de la propia familia. Bowlby la llamó *privación parcial* y la definía como la situación de niños que viven con sus padres, pero las relaciones de afecto eran insuficientes. En el núcleo familiar pueden darse situaciones de privación enmascarada o privación encubierta por razones como trabajo materno, determinados hábitos familiares, excesiva dedicación a la TV, separación, etc. Puede presentarse un *síndrome de retraso ambiental* en niños que viven en hogares íntegros pero con una ternura maternal insuficiente o escasez de estímulos de la madre hacia el niño. Esto puede traducirse en un *retraso mental sin lesión cerebral evidenciable* no atribuible a ninguna otra causa aparente.

## Factores individuales

El individuo es único y representa un concepto en el que no sólo va a haber un aspecto único en cuanto a constitución, dotación genética, etc., sino en cuanto a forma de reaccionar. Los mismos acontecimientos, por muy adversos que sean, van a ser vividos de forma distinta por distintos individuos, hasta el punto que se han descrito situaciones de niños que han vivido en situaciones claramente adversas y han sido capaces no sólo de superarlas sino de integrarlas en su forma de actuar y ser superdotados desde el punto de vista psicológico y social. Otros más débiles, en cuanto hay un ligero desequilibrio, un factor adverso por mínimo que sea, lo evidencian de tal manera que se convierte en un auténtico problema que va a dar al traste con la verdadera estructura personal y social del individuo.

## La institucionalización

Se sabe desde principios de siglo que el internamiento de un niño en una institución de acogida durante los primeros años de su vida puede tener

efectos desfavorables sobre su desarrollo afectivo. Este factor ha cambiado de forma sustancial en el transcurso de los años. A principios de siglo era válida la afirmación de un pediatra de Nueva York, Chapin, que decía que la práctica totalidad de los lactantes que ingresan en instituciones de acogida no salían vivos, pues eran víctimas de diversas circunstancias adversas. Poco a poco este concepto ha ido cambiando de una forma espectacular. Actualmente, la vida de los niños en acogida ha cambiado en todos los órdenes: nutricionales, espacio físico, atención sanitaria, profesionalización del personal, etc.

## Mecanismos patogénicos

Actualmente no hay una teoría única, convincente, que explique cómo de un problema primitivamente psicológico deriven cambios somáticos, orgánicos y biológicos tan importantes. Entre las aportaciones realizadas hasta el momento se pueden destacar diversos mecanismos que probablemente participen de forma desigual en cada caso y pueden estar presentes con mayor o menor protagonismo.

### *Hipótesis nutricional*

Esta hipótesis se fundamenta en la creencia de que la falta adecuada de nutrientes es el elemento inicial desencadenante de los trastornos de estos niños. En otra época jugó su papel cuando la falta de nutrientes era importante. Actualmente esta teoría ha quedado en desuso. No se pueden explicar por esta vía las alteraciones que estos niños presentan.

### *Hipótesis malabsortiva*

Esta hipótesis se fundamenta en la conocida relación entre los aspectos psíquicos del individuo, el sistema nervioso central y la funcionalidad gastrointestinal. Si bien es verdad que estos mecanismos están presentes, en algunos casos no pueden justificar por sí solos el conjunto de manifestaciones que se describen en estos niños.

### *Hipótesis endocrino-metabólica*

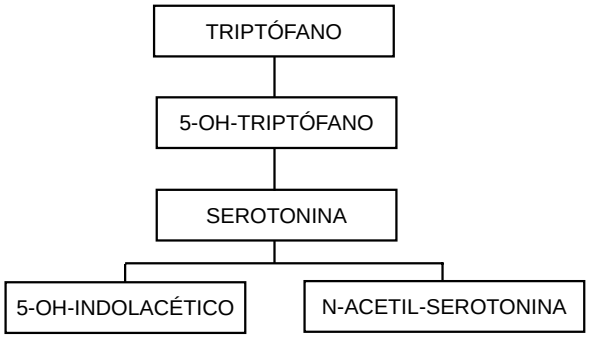
Esta hipótesis, mediante la participación de factores hormonales, trata de explicar cómo los trastornos emocionales de los niños ejercen una acción so-

bre el metabolismo intermedio, hasta el punto de modificar el crecimiento orgánico. Esto podría hacerse por vía córtico-hipotálamo-hipófiso-suprarrenal que implicarían sistemas neurohormonales no bien conocidos todavía. Hay autores que han podido demostrar cómo algunos niños pueden tener en algún momento déficit en la producción de GH. Si esto es un dato a tener en cuenta, no explica las alteraciones de todos los niños. De hecho, nosotros hemos estudiado la producción estimulada en algunos pacientes y no hemos podido demostrar alteración de GH. Esta teoría que puede formar parte del proceso, no explica el 100 % de los casos estudiados.

### *Hipótesis psiconeuroendocrina*

El punto de partida de esta hipótesis radica en una nueva disciplina llamada *psiconeuroendocrinoinmunología,* basada en la conocida interconexión de estos sistemas entre sí. La neuroendocrinología trata de demostrar cómo los cambios en la producción hormonal afectan no sólo a los órganos periféricos y sus receptores, sino también a los receptores centrales. Los mismos neurotransmisores monoamídicos implicados en los trastornos del carácter están involucrados en la regulación neuroendocrina. Se conocen datos bioquímicos claros como el estudio del eje hipofisoadrenal que se corresponde con una respuesta propia de un estrés crónico en el niño con RCNO. Existe una clara relación entre la teoría indoleamínica de los trastornos afectivos y los hallazgos bioquímicos encontrados en estos niños (disminución significativa de las indoleaminas serotonina y melatonina). Según esta teoría, partiendo del aminoácido esencial triptófano, se va a producir serotonina que da lugar a una serie de productos metabólicos importantes y es el núcleo esencial para intentar justificar en parte esta teoría. Actualmente, en los pacientes psiquiátricos, en determinados trastornos psicoafectivos, se sabe que la producción de serotonina está disminuida. Un hecho común a todos estos niños es que están sometidos a un estrés crónico y en el estrés crónico lo que acontece es que todos los mecanismos de respuesta, el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal va disminuyendo su producción. Se va produciendo una adaptación y los niveles inicialmente elevados del estrés agudo disminuyen hasta caer por debajo de lo normal. Lo mismo ocurre con los metabolitos del triptófano como serotonina y melatonina, que son mediadores de respuesta al estrés y un indicador importante es la disminución progresiva de ACTH que se produce. En conclusión, pensamos que en el síndrome de carencia afectiva se produce un trastorno afectivo y emocional que cuando persiste en el tiempo va a dar lugar a un mecanismo

de inhibición, inicialmente a nivel hipotalámico, pero cuando persiste va a tener una traducción biológica con hipoproducción de los péptidos hipotalámicos y sus mediadores. Esto actualmente es una teoría argumentada por múltiples trabajos; pero habrá que seguir estudiando para descubrir cuáles son los mecanismos a nivel celular para transformar los impulsos psicológicos en afecciones orgánicas.




## Manifestaciones clínicas

Las consecuencias del proceso dependen de diversos factores como la edad del niño, la duración del conflicto afectivo, el nivel económico y cultural de la familia, la relación madre/niño, características psíquicas de la madre y del niño. Desde el punto de vista clínico, la forma de presentarse el cuadro puede ser compleja y no siempre se presenta con todo el cortejo sintomático en un mismo paciente.

### *Repercusiones sobre el crecimiento*

El crecimiento se verá siempre afectado, dependiendo su intensidad de los factores antes expuestos. En realidad, hay un retraso pondoestatural, aunque la talla se afecta menos y más tardíamente que el peso. En general, la talla suele estar retrasada uno o dos años por debajo de la edad cronológica. Un aspecto característico del retraso de crecimiento es su recuperación una vez desaparecen las condiciones adversas. El niño vuelve a su percentil tras un tiempo que variará de su edad y del tiempo de carencia.

### *Repercusiones sobre el estado nutritivo*

El peso sufre un retraso significativo con grados variables. Actualmente es poco frecuente encontrar situaciones de marasmo como en otra época. Otros indicadores nutricionales, como pliegues cutáneos y perímetro braquial, igualmente se pueden encontrar por debajo de los valores normales para su edad y sexo.

### *Repercusiones sobre el desarrollo*

Se afirma que niños acogidos en instituciones presentan un retraso del desarrollo intelectual en comparación con los mantenidos en ambientes familiares adecuados, sin apreciarse deficiencias neurológicas. Desde el nacimiento hasta los 2 años se afecta tanto la psicomotricidad como el área del lenguaje, aunque esta última es la más afectada. Desde los 4 años hasta la adolescencia, la carencia afectiva prolongada retrasa progresivamente el desarrollo intelectual, afectando más al lenguaje y a las relaciones sociales.

### *Repercusiones psicoafectivas*

Las necesidades afectivas y fisiológicas son distintas según la edad y los caracteres tipológicos de los sujetos. Cuanto menor es la edad del niño, menos fijada tiene la organización de su personalidad y mayor es la posibilidad de producir trastornos reaccionales y mayor la influencia del entorno. La incapacidad para la respuesta afectiva no sólo se detecta en niños que carecieron de atención materna desde el nacimiento, sino también en niños adoptados al finalizar el segundo año de vida. Una carencia afectiva más tardía, cuando ya el niño se ha beneficiado de los efectos de la comunicación, puede producir fenómenos regresivos o esquemas deformados de organización.

Spitz considera que los primeros 8 meses de vida son decisivos, de tal forma que si el niño no goza durante esta etapa de una figura materna permanente (madre real o sustituta) se produce un desequilibrio psíquico y emocional que puede incluso conducirle a la muerte. En el caso de que el niño retorne con su madre entre los 3 y 5 meses de separación, los trastornos sufridos mejoran rápidamente. A partir de los 5 meses, el proceso se torna irreversible.

Bowlby refiere que a partir de los 6-9 meses de vida la privación prolongada o aguda del cuidado materno o la separación brusca de la madre y

durante los tres primeros años tiene con frecuencia, no siempre, consecuencias muy graves sobre el desarrollo del niño.

Las manifestaciones más frecuentes en esta área son enuresis, encopresis, inadaptación escolar, trastornos de la alimentación y problemas de comportamiento.

### *Efectos sobre personalidad y sociabilidad*

La misma carencia afectiva no tiene iguales efectos en distintos niños; para unos puede suponer un intenso trauma capaz de detener su desarrollo y para otros puede acelerar su capacidad de adaptación.

En cualquier edad, la falta de cariño, seguridad y protección produce alteraciones emocionales que incluyen dificultad para establecer comunicación con los demás, depresión y retraso del desarrollo. La carencia afectiva hace que se rechace todo lo que suponga expresividad de lo afectivo y que se refugie en la soledad. El comportamiento de estos niños oscila entre la arrogancia a la timidez, pero siempre muestran dificultad para la respuesta afectiva. Un elemento orientador del diagnóstico del niño con carencia afectiva es la tríada: angustia, agresividad y falta de autoestima.

## Formas clínicas

En función de la edad del niño varios autores han reconocido dos situaciones diferentes:

*Tipo I.* Se presenta en niños menores de dos años con evidencias claras de déficit nutricional y baja talla. No han sido demostradas deficiencias de GH y suelen recuperarse cuando reciben los cuidados normales. El perfil psicológico de la madre suele ser complejo, con frecuentes historias de conflictos afectivos o familiares.

*Tipo II.* Se presenta en niños de mayor edad, con mayor protagonismo del componente psicológico derivado de unas malas relaciones familiares; a veces son objeto de malos tratos físicos y abusos. En ocasiones se puede demostrar déficit de GH.

No debemos olvidar la que se ha dado en llamar *privación encubierta,* que es la que manifiesta el niño que vive en una familia que por trabajo de los padres, malas relaciones de pareja, adicción a la TV, etc., no existe comunicación que se traduce en falta de afecto y atención hacia la figura del niño.

## Diagnóstico

El diagnóstico del RCNO es relativamente fácil cuando la evolución y repercusiones del proceso ya han dado lugar a manifestaciones relevantes. Los elementos necesarios son: Valoración somatométrica: peso, talla o ambos por debajo del P-3. Ausencia de enfermedad sistémica o causa orgánica que justifique la situación. Presencia de signos clínicos de deprivación. Condiciones sociales desfavorables. Ante el conjunto de los datos expuestos se puede hacer el diagnóstico de presunción de RCNO, pues no existe ningún dato analítico que permita establecerlo de forma definitiva. La confirmación sólo se puede realizar si se produce la adopción o un cambio en las condiciones familiares y experimenta una recuperación paulatina.

## Exámenes complementarios

Ninguna prueba o dato analítico es específico y las variaciones que se han encontrado no sólo no son constantes, sino que algunas aparecen de forma aislada. Se describen anemias ferropénicas. Green ha referido déficit de GH tras estímulo farmacológico en el 50 % de sus casos. También describe frecuente disminución de somatomedina C. En algún caso aislado se describe hipofunción tiroidea. Ha sido comunicado un déficit de ACTH y cortisol seguramente relacionado con la situación de estrés mantenido. En los casos en que se produce un retraso puberal se puede encontrar déficit de gonadotrofinas. Se ha encontrado disminución de ciertos metabolitos del triptófano como serotonina y melatonina muy relacionados con la depresión.

## Pronóstico

En general, el pronóstico de un niño diagnosticado de RCNO debe ser reservado. Se consideran factores de mal pronóstico: 1) Duración muy prolongada de la situación. 2) Intensidad de las manifestaciones clínicas. 3) El grado de participación de los factores predisponentes. 4) La edad del niño. 5) La coexistencia de maltratos físicos.

En general, se acepta que tanto el peso como la talla se recuperan fácil y rápidamente en cuanto se restituye la situación. La recuperación del coeficiente intelectual puede ser reversible si desaparecen pronto las condiciones desfavorables.

En el área de la afectividad y del comportamiento se considera que estos niños van a presentar en la etapa de adulto fácilmente desequilibrios

emocionales y trastornos del comportamiento en relación con los factores de mal pronóstico descritos.

## Tratamiento

El único tratamiento efectivo es crear un entorno y ambiente afectivo adecuado al niño. Para lograrlo es necesario observar al niño desde un punto de vista biopsicosocial y organizar la intervención considerando: 1) Un buen diagnóstico de la situación. 2) Lograr una definición precisa de la situación legal del menor, evaluándose la posibilidad de adopción. 3) Establecer un plan de actuación sanitaria en el que se corrijan las deficiencias detectadas. 4) Diseñar una terapia psicológica que sirva de base para afrontar las dificultades presentes y futuras. 5) Valorar el grado de instrucción y adaptación escolar para poner los medios necesarios que le permita adquirir la formación propia de su edad.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Blizzard RM, Bulatovic A. Pshychosocial short stature: A syndrome with many variables. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.,* 6:687-712, 1992.
2. Green WH, Ampbell M, David R. Psychosocial dwarfism: A critical review of the evidence. *J. Am. Acad. Child. Psychiatry,* 23:39-48, 1984.
3. Powell GF, Brasel JA, Riti S, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth ratardation stimulating idiopathic hipopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome. *N. Engl. J. Med.,* 276:1271-1278, 1967.
4. Stanhope R, Skuse D. Response by autors. *Growth Genet. Horm.,* 13:11, 1978.
5. Ajuriaguerra J. *Manual de psiquiatría infantil.* Toray-Masson, Barcelona, 1980.
6. Spitz R, Wolf KM. Analitic depresion. En: *Psychoanalitic study of the child,* vol. 2, p. 313. International University Press, Nueva York, 1946.
7. Bowlby J. Cuidados maternos y la salud mental. Washington: OMS. Serie Monográfica número 2.
8. Muñoz A, Acuña D, Martín E et al. Pituitary neuropeptides ACTH and Beta-endorphin in the failure to thrive syndrome. *J. Endocrinol. Invest.,* 2-5:102, 1989.
9. Moreno F, Martín E, Muñoz A et al. Assessment of pineal function in te non-organic failure to thrive syndrome. *J. Endocrinol. Invest.,* 14 (S-9):200, 1991.
10. Blizzard RM. Psychosocial short stature. En: Lifshitz F (ed.). *Pediatric endocrinology. A clinical guide,* pp. 87-107. Marcel-Dekker, Nueva York, 1990.

## Síndrome de Turner

El síndrome de Turner (ST), descrito en 1938, tiene una clara etiología genética con falta total o parcial de un cromosoma X en una mujer. Su incidencia oscila entre un 1 por cada 1.500 y 1 por cada 2.500 niñas nacidas vivas. Los estudios moleculares han mostrado que en dos tercios de las veces el cromosoma X materno es el conservado y el paterno perdido. La existencia de mosaicismo depende del método utilizado para el estudio genético, técnicas citogenéticas habituales (34 %), fluorescencia con hibridación *in situ* (60 %) y reacción en cadena de la polimerasa (74 %). La mayoría de las pacientes tienen una inteligencia normal con algunos problemas de ajuste social; sin embargo, hay estudios en pacientes con ST y retraso mental, que sugieren que hay un locus genético de conocimiento social, que está imprintado (es decir, se expresa de forma diferente según sea del padre o de la madre) y que no se expresa si las niñas tienen una disomía materna. Investigaciones moleculares indican que este gen puede asentarse en el Xq, o cercano al centrómero en Xp.

La talla baja en el ST es casi siempre el signo por el que estas pacientes son remitidas para estudio. Su crecimiento se caracteriza por una tendencia a un leve retraso intrauterino (una desviación estándar por debajo de la media), así como una pérdida continua de talla durante la etapa prepuberal (especialmente a partir de los 7 años) y falta de estirón puberal, con una talla final alrededor de 143 cm (en el estudio multicéntrico español), aunque en países nórdicos alcanzan aproximadamente 147 cm. En general, se puede decir que estas pacientes pierden unos 20 cm con respecto a su talla diana. La talla de las niñas con ST se correlaciona al menos parcialmente con la talla familiar, aunque algunos autores no encuentran relación con la talla diana y sólo lo hacen con la de la madre.

La causa de la talla baja en ST es desconocida y probablemente multifactorial. Es importante insistir que las medidas de estas pacientes deben referirse a las gráficas propias del ST con el fin de detectar desviaciones en relación con otras patologías orgánicas (cardíacas, digestivas, renales, etc.), haciendo hincapié en la alta incidencia de enfermedad celíaca (2) (entre un 8 y un 10 %), que puede simular una mala respuesta al tratamiento con GH. La talla baja en el ST depende de varias razones: de la pérdida del brazo corto del cromosoma X (gen SHOX); de la falta de hormonas sexuales; de la disminución de secreción de GH y/o de una insensibilidad a la misma, sobre todo a partir de los 7 años; de alteraciones óseas con mala respuesta a los factores de crecimiento, etc. Todas estas múltiples razones nos llevan

mente con GH. Ellos concluyen que cuando se realiza un diagnóstico y un tratamiento precoz, una talla adulta superior a 150 cm es alcanzable para la mayoría de las pacientes. La gran variabilidad de respuesta al tratamiento hace que sea difícil establecer un modelo predictivo, aunque las variables que más influencia tienen en la talla adulta son: índice ponderal (+), talla diana (+), retraso de edad ósea (–) y edad de inicio de tratamiento (–) (6).

Una de las variables que más influye en la talla final es la edad en la que se inicia la terapia estrogénica para inducción de la pubertad en los casos necesarios. La inducción por debajo de los 13 años se asocia a una ganancia puberal escasa (en general, por debajo de los 7 cm). Por este motivo, la mayoría de los autores inician la terapia estrogénica por encima de los 14 años de edad cronológica (7) (véase tabla 1). Un inicio tan tardío puede producir algunos problemas, especialmente en la pérdida de masa ósea adulta (que se une a la ya propia del ST) y los psicológicos, provocados por el desajuste con niñas de su misma edad.

La mayoría de las pacientes tienen unas expectativas exageradas sobre el efecto del tratamiento. Aparentemente, el catch-up de crecimiento no se acompaña de un catch-up apropiado de funcionamiento psicosocial. No se ha comprobado que la terapia con GH influya sobre el desarrollo cerebral. La terapia estrogénica produce una esperanza de contribución a la feminidad, al igual que la GH lo hace sobre la estatura a una edad más temprana, la inducción puberal mejora el autoconcepto y la conducta social en niñas Turner entre los 12 y los 16 años, con lo que un retraso en la misma podría tener consecuencias negativas (8).

## Síndrome de Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi (PW) afecta a 1/25.000 nacidos vivos y por igual a ambos sexos. Aproximadamente el 98 % de los niños con PW tienen deleciones de la región 15q11-13, disomía materna uniparental para el cromosoma 15 o mutaciones que afectan a la expresión del gen en esta región. Una deleción de la misma área del cromosoma 15, pero que afecta al materno es la base genética del síndrome de Angelman (retraso mental, convulsiones, talla baja y ataxia), que no vamos a tratar aquí. Esta peculiaridad genética (imprinting) confirma que hay una diferente expresión genómica dependiendo de la procedencia materna o paterna de los cromosomas (9).

Esta entidad se caracteriza por hipotonía durante la lactancia, hiperfagia con obesidad progresiva, anomalías de conducta, alteraciones fenotípi-

anomalías cardíacas y a talla baja. Ante la ausencia de un marcador específico, el diagnóstico ha de ser clínico. La herencia es autosómica dominante y el gen parece estar localizado en 12q2.

Los criterios diagnósticos han sido recientemente sintetizados por Van der Burg y los exponemos en la tabla 2 (12).

El diagnóstico se realiza con:

- Facies típica + otro signo mayor.
- Facies típica + dos signos menores.
- Facies sugestiva + dos signos mayores.
- Facies sugestiva + tres signos menores.

Los hallazgos fáciles característicos son: hipertelorismo/epicantus, ptosis palpebral, inclinación antimongoloide de los ojos, raíz nasal ancha y plana, labio superior prominente, micrognatia, paladar hendido, implantación baja de los pabellones auriculares y del cabello y cuello corto (en ocasiones con pterigium colli).

Las tallas medias finales de los pacientes con síndrome de Noonan (SN) se asemejan al percentil tres de la población normal, es decir, los varones 161-162,5 cm y las mujeres 150-152 cm. En general, hay un retraso puberal (cuando no hay un hipogonadismo) de unos dos años. No se ha demostrado ninguna anomalía del eje GH-IGF-I.

Ante la homología de este síndrome con el síndrome de Turner y la respuesta de éstos a dosis suprafisiológicas de GH, se han realizado estudios que muestran el efecto a corto plazo de la GH en estos pacientes

**TABLA 2. – Criterios diagnósticos del Síndrome de Noonan (Van der Burg)**

| Hallazgos | Mayores | Menores |
|---|---|---|
| Facies | Típica | Sugestiva |
| Cardíaco | Estenosis pulmonar ECG típico (eje insólito) | Otros |
| Altura | Inferior a P3 | Inferior a P10 |
| Pared torácica | Pectus excavatum | Tórax ancho |
| Historia familiar | Primer grado definitivo | Sugestivo |
| Otros | Todos: retraso mental, criptorquidia y displasia linfática | Uno de ellos |

La importancia de conocer la respuesta del crecimiento de estos niños a la GH estriba en que a menudo se incluyen en los análisis de grupos de RCIU y, ante la aparente mala respuesta, deberían considerarse como grupo aparte. Hasta el momento no se han demostrado anomalías lipídicas o glucémicas con tratamiento prolongado; sin embargo, ante la eventual relación entre bajo peso al nacer y aumento de morbimortalidad cardiovascular (hipótesis de Barker), se recomienda un seguimiento a largo plazo en estos niños.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal delections encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature Genetics,* 16:54-62, 1997.
2. Bonamico M, Bottaro G, Pasquino AM, Caruso-Nocoletti M, Mariani P, Gemme G, et al. Celiac disease and Turner syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.,* 26:496-499, 1998.
3. Tritos NA, Mantzoros CS. Recombinant human growth hormone: old and novel uses. *Am. J. Med.,* 105:44-57, 1998.
4. Taback SP, Collu R, Cheri L, Guyda HJ, Salisbury S, Dean H, Van Vliet G. Does growth hormone supplementation affect adult height in Turner's syndrome? *Lancet,* 348:25-27, 1996.
5. Rosenfeld R, Attie K, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara J, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J. Pediatr.,* 132:319-324, 1998.
6. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Clavano A, Ambler GR, Cowell C. Factors predictive of response to growth hormone therapy in Turner's Syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.,* 10:27-34, 1997.
7. Rosenfield RL., Perovic N, Devine N, Mauras N, Moshang T, Root A, et al. Optimizing estrogen replacement treatment in Turner syndrome. *Pediatrics,* 102 (suppl 2s):486-488, 1998.
8. Lagrou K, Xhrouet-Heinrichs D, Heinrichs C, Craen M, Chanoine JP, Malveaux P, Bourguignon JP. Age-related perception of stature, acceptance of therapy, and psychosocial functioning in human growth hormone-treated girls with Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 83:1494-1501, 1998.
9. Christian SL, Robinson WP, Huang B, Muntiagura A, Line MR, Nakao M, et al. Molecular characterization of two proximal delection breakpoint regions in both Prader-Willi and Angelman syndrome patients. *Am. J. Hum. Genet.,* 57:40-48, 1995.
10. Thacker MJ, Hainline B, Dennis-feezle LS, Johnson NB, Pescovitz OH. Growth failure in Prader-Willi syndrome is secondary to growth hormone deficiency. *Horm. Res.,* 49:216-220, 1998.
11. Lindgren AC, Hagenäs L, Müller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, Ritzen EM. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr.,* 87:28-31, 1998.
12. Van der Burgt I, Berends, Lommen, Van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am. J. Med. Genet.,* 3:187-191, 1994.

tante en un momento determinado del embarazo. Los parámetros más utilizados son el peso o peso y talla. Conviene recordar que los estándares utilizados deben ser adecuados para aquella población: Lubchenko 1966 (2), Ulser y McLean 1969 (3), Nikalsson y Ericson 1991 (4), Marsal y Peerson 1996 (5) o los propios del Hospital (6).

## Etiologías

A continuación se resumen las causas más importantes de crecimiento intrauterino retardado:

- Aporte insuficiente de sustrato ($O_2$, glucosa y otros nutrientes).
- Desnutrición materna.
- Enfermedad materna (nefropatía, preeclampsia e hipertensión crónica, cardiopatía, anemia, etc.).
- Anomalías en la circulación placentaria.
- Desarrollo insuficiente de la placenta (hipoplasia, infarto, etc.).
- Toxinas.
- Drogas (tabaco, alcohol, heroína, etc.).
- Fármacos (warfarina, aminopterina, tetraciclina).
- Infecciones (toxoplasmosis, rubéola, herpes, citomegalovirus).
- Anomalías genéticas o cromosómicas.
- S. de Turner, S. de Down, trisomías: 13, 18.
- Deficiencias genéticas hormonales:
  - — Deficiencia de insulina: agenesia de páncreas: Gluckman (7).
  - — Deficiencia de IGF-I: deleción parcial del gen de IGF-I: Woods (8).
  - — Deficiencia de GH fetal: el RN con GHD presenta déficit ponderal: Gluckman (9).
  - — Deficiencia de la variante placentaria de GH/lactógeno placentario: Caufricz (10).
- Variante normal.
- Se sitúan en el límite inferior de la normalidad sin causa conocida.

## Posibilidades terapéuticas con GH

La mayoría de estos niños experimentan un marcado proceso de recuperación de su déficit pondoestatural durante los primeros 9 meses de la vida extrauterina; sin embargo, un pequeño porcentaje, aproximadamente el 8 % según Karlberg (11), es incapaz de conseguir una talla su-

DE de talla para su edad cronológica y positivación de la puntuación en DE de velocidad de crecimiento (tabla 2). Esta variación fue estadísticamente significativa para estos parámetros respecto a sus valores basales y al grupo control a los 12 meses de tratamiento. En esta cohorte también se observó una mejoría auxológica, pero de menor cuantía, y sólo en el límite de la significación cuando se expresaba en DE de velocidad de crecimiento.

Estos resultados confirman estudios previos (16, 17), al mismo tiempo que demuestran que, a pesar de que el brote de recuperación de talla finaliza en la inmensa mayoría antes de los 18 meses, en ciertos casos esta recuperación puede ser mucho más prologada. El efecto beneficioso de la GH debe, por tanto, realizarse siempre respecto a un grupo control.

En nuestro estudio, el incremento de EO durante el año de tratamiento (tabla 2) fue significativamente mayor en el grupo tratado que en el control y la relación EO/EC había pasado de 0,69 a 0,76 en el grupo tratado, siendo prácticamente la misma en el grupo control. Sin embargo, cuando se analiza la relación de edad de talla/edad ósea (tabla 3), se observa que ésta aumenta significativamente en el grupo tratado respecto al control, indicando que por el tiempo transcurrido se ha crecido más de lo que crece un niño situado en P50 (concepto de edad de talla). Por otra parte, el cociente edad de talla/edad ósea también mejora, aunque sin significación estadística, lo que demuestra que los centímetros ganados durante el tratamiento son por lo menos equivalentes a la progresión de la edad ósea.

**TABLA 2. – Evolución de las principales variables auxológicas durante el estudio**

| | Grupo tratado con GH (X ± DE) | | | Grupo control (X ± DE) | | | P* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Basal | 6 meses | 12 meses | Basal | 6 meses | 12 meses | Basal | 12 meses |
| E. cronol. | 4,4 (1,4) | 4,9 (1,4) | 5,4 (1,4) | 4,0 (1,8) | 4,4 (1,9) | 5,0 (1,7) | — | — |
| E.O. | — | 0,5 (0,5) | 1,2 (0,9) | — | — | 0,6 (0,3) | — | 0,017 |
| DE Talla | –2,7 (0,6) | –2,0 (0,6) | –1,6 (0,6) | –2,5 (0,6) | –2,2 (0,5) | –2,2 (0,5) | 0,318 | 0,018 |
| V.C. cm/a. | 5,7 (1,3) | 10,6 (2,9) | 9,9 (2,0) | 5,8 (1,3) | 7,4 (3,1) | 6,9 (2,3) | 0,832 | 0,001 |
| DE V.C. | –1,3 (1,1) | 3,4 (2,2) | 3,1 (1,8) | –1,5 (0,8) | –0,1 (2,2) | –0,1 (1,8) | 0,523 | 0,000 |
| Peso, kg | 11,7 (2,2) | 12,9 (2,2) | 14,5 (2,2) | 12,0 (2,7) | 12,3 (3,0) | 14,9 (3,3) | 0,722 | 0,667 |

P* Significación estadística intergrupos

- Si el tratamiento se inicia durante la infancia, éste debe prolongarse hasta colocar al niño en su carril genético. Posteriormente, puede interrumpirse el tratamiento y si empeora su situación auxológica pensar en reiniciarlo.
- Si la terapéutica se inicia en el período peripuberal, si es efectiva, debe prolongarse hasta agotar las posibilidades de crecimiento.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Di Rienzo GC. Reducción del crecimiento fetal intrauterino: situación actual. *Obstet. y Ginecol.,* 11:9-43, 1998.
2. Lubcenko LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circunference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics,* 37:403-407, 1966.
3. Usher R, Mc Lean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *Pediatrics,* 74:901-910, 1969.
4. Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P. An update of the swedish reference standards for weight length and head circunference at birth for given gestational age (1977-1981). *Acta Paediatr. Scand.,* 80:756-762, 1991.
5. Marsal K, Person PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr.,* 85:843-848, 1996.
6. Malhehy J, Fontan F, Iglesias J, Pérez Porcuna XM. Relación entre el peso al nacimiento y la gestación en una población de recién nacidos del Hospital Infantil Vall d'Hebron. *Ann. Esp. Pediatr.,* 28:497-502, 1988.
7. Gluckman PD. Endocrine and nutritional regulation of prenatal growth. *Acta Paediatr.,* Supl 423:153-157, 1997.
8. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor gene. *New Engl. J. Med.,* 335:1363-1367, 1996.
9. Gluckman PD, Gunn AJ, Wray A, Cutfield W, Chatelain PG, Guilbaud O. Congenital growth hormone deficiency is associated with prenatal and early postnatal growth failure. *J. Pediatr.,* 121:920-923, 1992.
10. Caufriez A, Frankene F, Henen G, Copinschi G. Regulation of maternal insuline-like growth factor I by placental growth hormone in pregnancy. Possible action of maternal IGFI- on fetal growth. *Horm. Res.,* 42:62-62, 1994.
11. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Kwuan EYW, Low LCK. The timing of early postnatal catch-up growth in normal full-term infants born small for gestational age. *Horm. Res.,* 48 (supl 1):17-24, 1997.
12. Tanner JM, Whitehouse Rh, Hughes PCR, Vice FP. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children with growth hormone deficiency, low birth weight, inherited smallness and other complains. *Arch. Dis. Child.,* 46:745-782, 1971.

# 10

# Variantes normales de talla baja

J. M. GARAGORRI OTERO

## INTRODUCCIÓN

La consulta por retrasos del crecimiento y del desarrollo es probablemente una de las más frecuente en el ejercicio clínico de la endocrinología pediátrica y del adolescente. La mayoría (80-90 %) de esos retrasos estaturales y/o puberales no obedecen a un trastorno hormonal, considerándose idiopáticos. Clásicamente, ese tipo de hipocrecimientos se agrupa con la denominación **variantes de la normalidad**.

La observación del crecimiento humano ha permitido constatar un incremento evolutivo de las tallas medias. Ejemplo de ello es la variación de la talla media de los varones españoles, tallados a la edad de 18 años, que ha pasado de 168,38 cm (en 1972) a 175,02 cm (en 1992). A pesar de dicha evolución estatural, denominada secular, es probable que tal ganancia no haya sido similar para los límites o percentiles inferiores, donde se agrupan las tallas más cortas.

De esta manera, hay que pensar que seguirá habiendo tallas altas, medias y bajas, pero ¿dónde se situarán los percentiles 97, 50 y 3 en las próximas décadas?

Además, la actual divulgación de una mayor disponibilidad de posibilidades terapéuticas para los hipocrecimientos ha inducido esa creciente presión familiar para la orientación pronóstica estatural de sus hijos. En los últimos años, todo lo anterior ha condicionado un interés médico progresivo por el capítulo de los hipocrecimientos, tanto para su investigación etiológica como para la búsqueda de sus posibles opciones terapéuticas.

En la realidad de la práctica pediátrica, sólo un 3 % de la población infantil se sitúa por debajo de –2 DE de talla (próximo al percentil 3), presentando un hipocrecimiento en sentido estricto.

En 1977, D. W. Smith propuso una subdivisión de los hipocrecimientos en dos grandes grupos: 1. Variantes de la normalidad y 2. Hipocrecimientos patológicos (1). A su vez, este autor incluyó dos entidades clínicas (**Talla Baja Familiar-TBF y Retraso Constitucional del Crecimiento y Desarrollo-RCCD**) en las denominadas variantes de la normalidad, cuyas características se resumen en la tabla 1. Además, en la práctica, ambas situaciones pueden presentarse asociadas.

Algunos autores utilizan también el término **Talla Baja Idiopática**, diagnóstico limitado para aquellos pacientes con hipocrecimiento y cuya predicción de talla se sitúa por debajo de –2 DE de su talla media parental, cuya edad ósea está entre 0 y –4 DE para su edad cronológica, que crecen por el quinto percentil de su curva de edad y en los que se han eliminado otras posiblidades causales, pero sin incluir su carácter familiar. Recientemente, Ranke define la Talla Baja Idiopática (tras excluir otras causas de hipocrecimiento) con los siguientes criterios: *a)* datos antropométricos neonatales normales; *b)* hipocrecimiento proporcionado; *c)* no evidencia de enfermedad orgánica crónica; *d)* ausencia de trastornos psicoemocionales; *e)* ingesta alimentaria adecuada, y *f)* no evidencia de deficiencia endocrina

**Tabla 1. – Clasificación de los hipocrecimientos**

| | | Comienzo hipocrecimiento | Maduración puberal | Edad ósea | Historia familiar | Talla final |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. VARIANTES DE LA NORMALIDAD | | | | | | |
| 1.1. | TBF | Postnatal | Normal | Normal | Talla baja | Baja |
| 1.2. | RCCD | Postanatal (1.ª infancia) | Retrasada | Retrasada | Retraso puberal | Límites normales |
| 2. HIPOCRECIMIENTOS PATOLÓGICOS | | | | | | |
| 2.1. | Defectos esqueléticos primarios | | | | | |
| 2.2. | Defectos esqueléticos secundarios | | | | | |

Fuente: DW Smith (1).

(2). A su vez, según este autor, la talla baja idiopática se subclasifica en relación con el período puberal de la siguiente manera:

1. Antes de la pubertad:
   — Talla Baja Familiar (TBF): Cuando la talla es inferior a la de la población normal, pero está dentro del rango familiar.
   — Talla Baja No-Familiar (TB-NF): Cuando la talla es inferior a la de la población normal y al rango familiar.
2. Tras la fecha de aparición de la pubertad, tanto la TBF como la TB-NF pueden subdividirse según que:
   — La pubertad sea cronológicamente normal.
   — La pubertad se presente retrasada.

Asumiendo los referidos criterios de Ranke para la definición de Talla Baja Idiopática, se han elaborado unas gráficas de crecimiento para estos casos (3).

Para esta revisión, nosotros preferimos mantener la terminología clásica de variantes de la normalidad; entendiendo que aquellos niños/as que tienen una talla baja dentro del rango genético y que presentan una pubertad normal pertenecen al grupo de TBF clásica, en tanto que aquellos con talla baja por debajo del rango genético e inicio puberal retrasado se definen como RCCD, sin excluir su carácter idiopático. Por supuesto, el diagnóstico de estas variantes (TBF y RCCD) es por eliminación de una causa o enfermedad.

## TALLA BAJA FAMILIAR (TBF)

### Concepto

Este tipo de hipocrecimiento, considerado como una variante del crecimiento normal, ha sido también denominado «talla baja genética».

Conceptualmente, es un hipocrecimiento evolutivo de comienzo postnatal, con antecedentes familiares de talla baja, sin causa subyacente conocida y con un pronóstico de talla adulta corta.

Los parámetros antropométricos neonatales (peso, longitud y perímetro cefálico) son normales, presentando una desaceleración postnatal precoz que, en general, puede afectar más a la talla que al peso. De esta manera, este hipocrecimiento postnatal se constata ya en la primera infancia, desde el primer-segundo año de edad. Posteriormente, estos pacientes crecen a un

ritmo «normal-bajo» sobre su propio canal, que se sitúa próximo a –2 DE (percentil 3). La pubertad se presenta a la edad habitual, con un estirón puberal que suele ser menos amplio o a lo sumo similar a la media. Por otra parte, su edad ósea es equivalente a su edad cronológica. De esta manera, estos pacientes crecen y progresan constantemente por «su» senda estatural, con la resultante final de una talla adulta baja. Por definición, existen antecedentes familiares de talla baja. En general, cuando la talla del paciente se relaciona con la talla parental, aquélla se sitúa entre los límites familiares.

## Etiología/patogenia

Puede resultar paradójico el pretender discutir la(s) causa(s) de una situación clínica de origen desconocido. No obstante, el hallazgo de algunos datos actuales relacionados con la TBF merece una reflexión.

En relación con los factores genéticos, la TBF lleva implícito su carácter familiar. En algunas familias es un hecho cierto el acúmulo de tallas bajas como rasgo hereditario. A pesar de ello, parece observarse una reducción o cambio de esa incidencia familiar, dado el mencionado incremento secular de las tallas. Probablemente, dicha reducción parece ligada a una adecuación de ese otro factor, ambiental, como es una mejor alimentación/nutrición actual. Un dato de simple observación es la ganancia estatural experimentada por la emigración de poblaciones «genéticamente» bajas hacia países industrializados, tras adecuar sus hábitos alimentarios. Algo similar, pero en sentido opuesto, puede indicarse para el enlentecimiento pondoestatural observado tras las últimas guerras. A pesar de esta posible reducción de la incidencia de TBF con una nutrición adecuada, siguen observándose casos familiares de hipocrecimiento en situaciones socioeconómicas normales, lo cual indica una mayor penetrancia genética de ese rasgo para algunas familias. Ello se observa especialmente en casos de un progenitor muy bajo, o cuando ambos lo son, afectando el hipocrecimiento a toda su descendencia o a gran parte de ella.

Otro dato familiar, de probable carácter hereditario y habitual en nuestra práctica clínica, es la observación de una «pubertad rápida»; hecho que limita la recuperación estatural puberal de algunas TBF.

En relación con los factores hormonales estudiados en la TBF, y principalmente los relacionados con la secreción de GH, existen múltiples datos bibliográficos, no siempre coincidentes. Así, Rieu et al. describen un síndrome familiar de talla baja con niveles GH elevados, valores de IGF-I normales-bajos y una concentración muy incrementada de la proteína transportadora

de GH, GHBP (componente extracelular del receptor GH), interpretado como una resistencia parcial de GH (4). Recientemente se han descrito diversas mutaciones del dominio extracelular del receptor de GH en un grupo de pacientes con talla baja, concentración media elevada de GH/12 horas, niveles séricos bajos de IGF-I y de GHBP, catalogados como un subgrupo de talla baja idiopática e insensibilidad parcial a GH, probablemente relacionado con una anomalía de ese gen único (localizado en el brazo corto del cromosoma 5) que codifica al receptor de GH (5). Otro posible mecanismo implicado en el fallo estatural de estos pacientes (catalogados como idiopáticos) es la presencia de una GH biológicamente inactiva. Esto último puede originarse por una mutación del gen de GH, cuyo resultado es la producción de una molécula GH mutada, que no sólo es inactiva sino que también puede inactivar al receptor GH. De esta manera, algunos niños catalogados de talla baja idiopática presentan una alta proporción de moléculas isoformas de GH-no 22 kDa, que actúan como una GH biológicamente inactiva (6).

Para finalizar estas consideraciones etiopatogénicas sobre la TBF, existen en la actualidad algunos datos sobre el órgano diana (osificación) de esta variante de la normalidad. Clásicamente, la hipoestatura por TBF se considera armónica o proporcionada. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito una cierta prevalencia de alteraciones óseas tubulares entre adultos y niños con TBF, en comparación con la población normal. Estas alteraciones incluyen acortamiento del quinto metacarpiano, rizomelia, con cortedad desproporcionada de brazos y extremidades inferiores (3).

Como resumen de estos datos, es posible considerar la existencia de varios subgrupos en el conjunto de las tallas bajas familiares: 1. TBF armónica; 2. TBF con fenotipo braquisquélico; 3. TBF con retraso constitucional asociado, y 4. TBF ligada a subnutrición permanente. Los primeros grupos, considerados clásicamente como idiopáticos, requieren un mayor conocimiento etiopatogénico, tanto de la biología molecular del gen GH/moléculas GH/receptor GH, como de la histología endocondral. El último grupo, variable cuantitativamente (con reducciones y acúmulos periódicos), podría considerarse como reductible si las condiciones ambientales/nutricionales mundiales fueran estables.

## Diagnóstico

El diagnóstico de TBF es por exclusión.

La historia clínica debe analizar los datos obstétricos y la antropometría neonatal para descartar un retraso de crecimiento intrauterino. La encuesta

debe valorar la existencia o no de procesos morbosos intercurrentes o crónicos, así como una valoración global y evolutiva de la alimentación/nutrición del paciente. La anamnesis precisará la época de instauración del hipocrecimiento y su evolución. Previamente se han indicado las características de la curva estatural de estos pacientes que, con una tasa de crecimiento normal-bajo, progresan por su propio percentil.

En la TBF, el desarrollo puberal se presenta con una cronología adecuada. Hay algunos pacientes que parecen evolucionar como una pubertad rápida, con un período puberal acortado, lo cual complica su pronóstico estatural. Otros, por el contrario, pueden presentar un cierto grado de retraso puberal constitucional asociado. Estos datos parecen tener también un componente hereditario.

Los datos familiares indican la existencia de una talla baja materna y/o paterna o de otros miembros, hecho que debemos verificar en nuestra consulta.

El fenotipo de estos pacientes no es especialmente evocador. Su hábito externo puede variar entre ser un tanto enclenque (con deficiencia ponderal y estatural) o bien, por el contrario, ser más bien rechonchos (con mayor afectación de talla que de peso). La medida de los segmentos corporales es fundamental para comprobar la existencia o no de ese fenotipo braquisquélico antes mencionado.

La determinación de una TBF se sustenta también en la comprobación antropométrica de una correlación estatural «paciente-padres». Para estimar dicha correlación entre la talla del paciente y la talla parental, disponemos de unas gráficas y ecuaciones.

$$\text{Talla diana (niños)} = \frac{(\text{Talla paterna} + \text{talla materna}) + 13}{2}$$

$$\text{Talla diana (niñas)} = \frac{(\text{Talla paterna} + \text{talla materna}) - 13}{2}$$

Si el pronóstico de talla del paciente se sitúa entre ± 5 cm de su talla diana, su altura (probablemente hipoestatura) se considera adecuada para su familia.

Entre las pruebas complementarias, el estudio de la edad ósea es elemental. En la TBF, la edad ósea es similar a la edad cronológica. Este dato permite calcular habitualmente una talla adulta baja, que es otra de las características conceptuales de la TBF. En algunos pacientes, la edad ósea

puede estar algo retrasada por un cierto componente de retraso constitucional asociado. En estos casos de retraso óseo, y especialmente en el sexo femenino, es frecuente observar entre los 8 y los 11 años una aceleración espontánea de la edad ósea, sin correlacionarse con una recuperación estatural. Por ello, en edades prepuberales y al inicio de la pubertad, el pronóstico estatural de pacientes con TBF es difícil de precisar por dos razones: 1, los métodos de predicción de talla adulta no son de una gran fiabilidad al aplicarlos a pacientes cuya altura es inferior a –2 DE, y 2, existen múltiples variaciones individuales de ese patrón evolutivo estereotipado indicado para la TBF. Todo lo anterior justifica nuestra prudencia al informar sobre los cálculos de predicción de talla definitiva de estos pacientes, que a menudo sobrevaloran la realidad final.

Los parámetros bioquímicos generales y del estado nutricional son también de interés para el estudio complementario de estos pacientes. En ocasiones, la evolución estatural muy deteriorada de algunos casos de TBF justifica la indicación de un estudio hormonal y molecular previamente comentado.

## Tratamiento

Las opciones terapéuticas para la TBF no parecen mejorar su estatura final de forma significativa.

Al ser normal su pubertad, no está indicado el estimularla. Por el contrario, se ha ensayado mejorar el pronóstico estatural de estos pacientes frenando su pubertad. Algunos autores emplean la triptorelina (LHRH agonista, por vía parenteral, mensual o diaria), con resultados no coincidentes en relación a la mejora del pronóstico estatural, tanto cuando se emplea la triptorelina aislada o en combinación con GH (7, 8).

Existe una plétora de datos bibliográficos actuales sobre el empleo terapéutico de GH en pacientes con hipocrecimiento-GH normosecretores. Los datos publicados no siempre precisan si los pacientes tratados son TBF o retrasos constitucionales. Se requiere más tiempo para que los ensayos con GH precisen tanto los casos como la metodología terapéutica ideal para estos pacientes normosecretores, en espera de que hayan alcanzado su talla final (superando o no la talla diana).

## Resumen

La TBF define a un hipocrecimiento de comienzo postnatal, de componente hereditario, que comporta una talla baja persistente. Clínicamente,

estos pacientes presentan una maduración puberal normal, que en ocasiones evoluciona en forma de una pubertad rápida. Su fenotipo es generalmente armónico, si bien en algunos casos es un tanto braquisquélico. Los ensayos terapéuticos realizados no parecen optimizar de forma significativa su pronóstico estatural, probablemente limitado por la existencia de una edad ósea similar a la cronológica. La ampliación y generalización de nuevos datos hormonales y de biología molecular de estos casos quizá permitirá en un futuro el considerar entre ellos la existencia de formas genéticas y de otras idiopáticas.

## RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO (RCCD)

### Concepto

El RCCD se interpreta como una variante del patrón normal del crecimiento infantil y del desarrollo adolescente.

Conceptualmente, el RCCD se caracteriza por una evolución estatural y puberal retrasadas, de tendencia familiar y de etiología dudosa. Por otra parte, el RCCD, a diferencia de la TBF, lleva implícito un potencial estatural normal.

Clínicamente, el patrón estatural del RCCD viene marcado por unos datos antropométricos (peso, longitud) neonatales normales, con una velocidad de crecimiento adecuada durante un tiempo variable, seguida de una desaceleración que ocurre hacia los 12 meses de edad. De esta manera, a los 2-3 años la talla se sitúa próxima a –2 DE (percentil 3). Posteriormente, la velocidad de crecimiento adquiere un ritmo adecuado, progresando en paralelo al percentil 3. La maduración ósea está retrasada, siendo más acorde con la edad estatural que con la cronológica. El desarrollo puberal se presenta tarde. No obstante, cuando la pubertad se inicia, progresa de forma adecuada. El estadio de maduración puberal guarda más relación con la edad ósea (retrasada) que con la cronológica. El tiempo total del desarrollo adolescente es generalmente algo más prolongado.

Los datos familiares revelan, con frecuencia, antecedentes de adolescencia retrasada. En ocasiones, el patrón estatural y puberal familiar y del paciente hace pensar en la existencia de casos que asocian características de TBF y RCCD. A pesar de dicha tendencia familiar, el RCCD puede presentarse también sin antecedentes.

En la práctica hay un predominio de pacientes varones. Es probable que ese predominio masculino no sea real y represente sólo una dudosa incidencia, falseada por un cierto prejuicio social.

## Etiología/patogenia

El origen del RCCD no está todavía aclarado. Esta variante de la normalidad se interpreta como una cronopatía debida a un retraso de la maduración hormonal que, durante la infancia-adolescencia, afecta temporalmente al crecimiento y al desarrollo puberal. No obstante, existen algunos datos que justifican la discusión de la posible etiología de esta maduropatía.

Un primer dato a considerar es la referida tendencia familiar de un patrón retrasado del crecimiento y del desarrollo adolescente. Esta incidencia familiar, de uno o ambos progenitores, se estima que ocurre en un 60-90 % de los casos (9). Si bien los datos puberales de la madre son en general mejor recordados que los del padre, no puede precisarse si esta tendencia familiar del RCCD obedece más a un origen materno que paterno.

En relación con los datos bioquímicos de estos pacientes, algunos resultados permiten argumentar sobre la existencia de un retraso biológico, interpretado como una cronopatía de su maduración hormonal.

En el RCCD es frecuente el hallazgo de un déficit parcial o transitorio de su secreción GH, al menos en el momento de su retraso puberal. Durante el sueño es frecuente que muestren una secreción espontánea de GH inferior a la de otros hipocrecimientos-no RCCD. Estos datos de secreción GH parcialmente deficitaria, así como el hallazgo de niveles bajos de IGF-I no son siempre coincidentes en la literatura y parecen normalizarse una vez iniciada la pubertad, ya sea de forma espontánea o inducida. Recientemente se ha indicado que las proteínas que vehiculan la GH y sus metabolitos (IGFBP), en especial la IGFBP-3, pueden encontrarse disminuidas en pacientes con RCCD (10, 11). Por su parte, Keret et al. han observado dos tipos de ritmo GH en pacientes RCCD, unos con un ritmo circadiano normal y otros con alteración de la periodicidad y de la amplitud de los pulsos GH, especulando sobre la relación de este trastorno secretorio y el hipocrecimiento de estos pacientes (12).

Todo ello ha contribuido a considerar que el hipocrecimiento del RCCD, que se acompaña de un retraso puberal y óseo, como así ocurre en el déficit clásico de GH, pueda deberse a una insuficiencia relativa y/o temporal de GH. En este sentido, hemos reevaluado la secreción GH en 30 pacientes (11 varones y 19 mujeres, cuyo rango de edad era de 17 a

21 años) en situación de talla adulta, diagnosticados en su período prepuberal/puberal de deficiencia de GH (mediante ciclo GH nocturno y dos tests farmacológicos), y que fueron tratados con rGH a razón de 0,5-0,7 UI/kg/semana, durante un período medio de 3,21 + 0,9 años. Tras su reevaluación hormonal (ciclo nocturno GH/30´ y estímulo GH con clonidina e insulina), un 50 % de ellos fueron catalogados como normosecretores. Ello hace pensar que aquella deficiencia GH, evidenciada clínica y bioquímicamente, fue una deficiencia temporal de unos pacientes que presentaron un RCCD.

La falta de homogeneidad de los resultados en la valoración del eje GH de estos pacientes puede deberse a dos hechos: 1. La complejidad de la regulación del eje GH-IGF-I no ha sido metodológicamente similar en los estudios realizados, y 2. Es probable la existencia de varios subgrupos RCCD, dada la heterogeneidad secretora de estos pacientes.

El retraso de la maduración puberal en el RCCD, considerado como una deficiencia transitoria del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, es de difícil interpretación. Si la cifra basal de hormona luteinizante (LH) suele ser de rango prepuberal en estos pacientes, su respuesta al estímulo con LHRH (factor hipotalámico liberador de gonadotrofinas) puede ser de tipo puberal. La hormona foliculoestimulante (FSH), tanto basal como tras estímulo con LHRH, presenta valores prepuberales en el RCCD (50).

En este sentido, es posible considerar la existencia de una maduración retrasada del gonadostato, que retrasa la maduración gonadal y, por tanto, la secreción de los esteroides sexuales, responsables últimos de los cambios puberales. A su vez, este retraso madurativo gonadal puede influir en la falta de primación que los esteroides sexuales ejercen sobre la secreción endógena de GH.

Una hipótesis sugestiva para explicar las características clínicas del RCCD sería el considerarlo como un retraso biológico de origen neuroendocrino, pero sin causa aparente. Así, se produciría una restricción neurohipofisaria de comienzo precoz y duración prolongada, con afectación temporal del conjunto GH-maduración gonadal. Ello podría explicar tanto la disminución de las secreciones hormonales en la primera infancia (primer enlentecimiento estatural) como el retraso puberal en la infancia tardía (segundo enlentecimiento).

Todos los datos mencionados de tendencia familiar, deficiencias hormonales relativas y maduropatía neuroendocrina, inducen a pensar que el RCCD pueda interpretarse como una cronopatía temporal, probablemente multifactorial.

## Diagnóstico

La orientación diagnóstica del RCCD se basa en los datos clínicos, la exploración física y en algunas pruebas complementarias.

Las características clínicas, ya comentadas, permiten constatar una antropometría neonatal normal, seguida de un enlentecimiento estatural (variable en el momento de su presentación en la primera infancia), con una evolución posterior adecuada (pero paralela a –2 DE), que finaliza con una recuperación puberoestatural tardía.

Lo difícil «a priori» es saber si el paciente que nos consulta es portador de una talla baja patológica o bien está constitucionalmente retrasado. Por ello, el diagnóstico de RCCD no puede establecerse, de entrada, en una primera consulta, sino más bien de forma evolutiva, según sea no sólo la situación estatural sino también su evolución puberal.

Habitualmente, los datos familiares muestran la existencia de una maduración puberal retrasada. No obstante, algunos casos de retraso de crecimiento y del desarrollo puberal se presentan de forma aislada, sin antecedentes familiares, considerándose también como idiopáticos.

Por otra parte, algunos casos de retraso constitucional tienen una evolución estatural normal hasta la edad puberal, época en la que manifiestan un retraso puberal con pérdida de su anterior percentil de talla, posteriormente recuperable. Estos casos deben catalogarse como «retraso constitucional de la pubertad».

Al examen físico, estos pacientes presentan distinta sintomatología según la edad. En edad prepuberal, el cuadro está marcado por una talla baja, siendo frecuente el dato de un retraso en el cambio dentario. En edad puberal, además de una talla baja, estos pacientes presentan un retraso en la cronología de presentación de los cambios puberales. Esta adolescencia retrasada se manifiesta por la ausencia o retraso de aparición de los caracteres sexuales secundarios pasados los 13 años y medio en niñas y los 14 en niños, con ausencia del estirón puberal a los 12-13 años en niñas o a los 14-15 en niños (13).

En general, el fenotipo del RCCD se considera armónico, con un peso adecuado para su talla, aunque algunos son más bien delgados. Recientemente se ha indicado la existencia de una desproporción segmentaria por una relativa cortedad del segmento superior sobre el inferior, tanto durante su evolución como al alcanzar la talla adulta, considerando este dato como un signo clínico diagnóstico del RCCD (14).

Otro dato a tener en cuenta en la clínica del RCCD es la frecuente afectación de su autoestima. Este hecho es más habitual entre los más mayores,

preocupados tanto por su defecto estatural como por el retraso de su desarrollo sexual.

Entre las pruebas complementarias, la valoración de la maduración ósea es fundamental. En el RCCD la edad ósea está retrasada, siendo un 20-25 % inferior a la edad cronológica y, generalmente, equivalente a la edad estatural.

Los datos relacionados con la secreción de GH ya han sido comentados. El estudio de gonadotrofinas (LH, FSH), tanto basal como tras estímulo con LHRH, permite una orientación en estos pacientes. No obstante, la detección espontánea de picos LH asociados al sueño puede ser la primera señal de un comienzo puberal. En el varón, la estimulación testicular con gonadotrofina coriónica HGC es el test más fidedigno para el diagnóstico diferencial entre el retraso puberal del RCCD y otros hipogonadismos (hipogonadotrófico, hipergonadotrófico); la respuesta de testosterona al HCG es normal en el RCCD.

Los estudios celulares, como el cariotipo y cromatina, se reservarán exclusivamente para aquellos hipogonadismos sospechosos de gonosomopatía.

## Tratamiento

La Franchi y cols. han evidenciado que la talla definitiva de pacientes RCCD finaliza siendo inferior a la talla pronosticada y a la talla diana (15). Albanese y Stanhope indican que en un grupo de RCCD ($n$ = 132; 98 varones y 34 mujeres) su talla final (–1,9 DE, –2,3 DE, varones y mujeres, respectivamente) es significativamente inferior a su pronóstico inicial y a la talla diana, además de observar una cortedad relativa de la talla sentada (14). Todo ello ha motivado la búsqueda de distintas opciones terapéuticas para intentar mejorar la evolución de estos pacientes.

La discusión sobre el tratamiento a emplear en el RCCD se ha dirigido a estimular su brote estatural y puberal, y por ello se basa en el uso de esteroides sexuales y hormona de crecimiento (administrados de forma aislada o en combinación).

Desde un punto de vista terapéutico, en chicos con RCCD puede indicarse un tratamiento estimulador con testosterona retardada (enantato), en inyección mensual, durante 6 meses. La edad más temprana para administrar este tratamiento es a los 14 años, edad en la que puede existir una afectación de su autoestima. Otro criterio es cuando su edad ósea sea de 12 años y medio. A dichas edades, cuando el principal problema suele ser la hipoestatura, se administra una dosis I.M. de 50-100 mg/mes de testosterona re-

tardada, por un período inicial de 3 meses (y máximo de 6 meses), observándose un aumento de la velocidad de crecimiento, con desarrollo de vello pubiano y aumento de la longitud peneana. En chicos mayores (de 15 o más años de edad), cuyo principal problema es la falta de desarrollo puberal, la dosis de testosterona retardada de 100 mg/m$^2$ mensual durante 6 meses, obtiene una masculinización adecuada. Esta dosis produce menos priapismo y un desarrollo puberal más gradual que el obtenido con dosis superiores. Pasado este período terapéutico, el desarrollo puberal continúa espontáneamente. Para algunos autores, la talla adulta de los tratados (enantato de testosterona, 50 mg/mes, 6 meses) no difiere de la de los no tratados; observando que en ambos grupos la talla final se corresponde con la talla diana y la pronosticada (16). Por ello, hay que pensar que este tratamiento debe reservarse para aquellos pacientes que presenten una clara afectación de su autoestima, considerando que generalmente no habrá una mejora de la talla adulta.

El tratamiento de la inducción puberal femenina es más complejo. En aquellas pacientes RCCD de 13-14 años con edad ósea igual o superior a 11, sin desarrollo puberal, el tratamiento puede iniciarse con estrógenos a dosis bajas. El etinil-estradiol (5-10 mcg/día, oral) durante un período de 3-6 meses, estimula el crecimiento y el desarrollo mamario, sin perjudicar la talla final (17).

En ambos sexos, antes de la edad puberal, cuando el problema consultado es exclusivamente la talla baja con edad ósea retrasada, no está indicado el tratamiento con hormonas sexuales. En estas edades pueden emplearse los esteroides anabolizantes. Véase tabla 2.

Actualmente se discute la posibilidad de tratamiento con GH exógena en el RCCD. Esta discusión puede plantearse desde dos aspectos. En primer lugar, su administración estaría justificada por ese frecuente hallazgo de un déficit parcial o transitorio de GH, demostrado bioquímicamente. Así, en un planteamiento formal, sólo serían candidatos para GH aquellos RCCD que presenten una secreción GH insuficiente. En segundo lugar, en algunas situaciones clínicas se considera que la última prueba diagnóstica es la respuesta al tratamiento. En este sentido, Rudman y cols. propusieron la existencia de cuatro subgrupos entre las variantes de la normalidad, según su respuesta al tratamiento con GH. Dos de dichos subgrupos respondieron anabólica y estaturalmente a dicho tratamiento (con alguna diferencia entre sí), de forma similar a como lo hacen las deficiencias clásicas de GH (18).

En la actualidad existe una plétora de ensayos terapéuticos con GH en pacientes con hipocrecimiento-normosecretores de GH, muchos de los cuales

**TABLA 2. – Posibilidades terapéuticas para el RCCD**

1. SEXO MASCULINO:
   1.1. Edad próxima a 14 años:
   Testosterona retardada (im): 50-100 mg/mes/3-6meses
   1.2. Edad igual o superior a 15 años:
   Testosterona retardada: 100 mg/$m^2$, mensual/6 meses
2. SEXO FEMENINO:
   Edad: 13-14 años: Etinil estradiol: 5-10 mcg/día, oral/3-6 meses
3. AMBOS SEXOS:
   3.1. Oxandrolona (oral/3-6 meses):
   — Niños: < 10 años: 1,25 mg/día
   > 10 años: 2,5 mg/día
   — Niñas: edad próxima a 12 años: 0,05-0,1 mg/kg/día
   3.2. ¿GH?: 0,5-0,7 U/kg/semana (1-2 años) antes inicio pubertad

cumplen las características del RCCD (19). Zadik critica la interpretación de algunos resultados del tratamiento con GH, dado que si bien la talla adulta de los tratados supera la talla prevista y la talla diana, aquélla se correlaciona con la de sus hermanos no tratados, motivo por el que el «crecimiento secular» no debe olvidarse en la consideración del resultado final (20).

Por otra parte, algunos autores han reservado el tratamiento con GH exclusivamente para aquellos RCCD que presentan problemas psicológicos severos, aun a pesar de que dicho tratamiento puede acortar la duración del período puberal. No obstante, parece ser que este tratamiento con GH no mejora la calidad de vida de estos pacientes, valorada por diversos parámetros (autoestima, éxito escolar, actividad en tiempo libre) en comparación con los no tratados.

Nosotros somos partidarios de indicar un tratamiento con GH en algunos pacientes RCCD en estadio prepuberal-puberal, durante un período mínimo de 1-2 años bajo estricta vigilancia, para así intentar una mejora de su posición estatural, antes que la pubertad se inicie de forma espontánea o inducida.

## Resumen

El RCCD, considerado como una variante de la normalidad, se caracteriza por un retraso temporal del crecimiento infantil y del desarrollo puberal.

Clínicamente se manifiesta por una hipoestaura prepuberal de comienzo postnatal, que en edad puberal se asocia con una adolescencia retrasada. Frecuentemente existen antecedentes familiares similares. Su edad ósea retrasada permite una recuperación estatural tardía, si bien ésta puede ser inferior a la talla pronosticada.

En el RCCD se observa muy frecuentemente un relativo acortamiento del segmento corporal superior. Este fenotipo, similar al de algunas deficiencias antehipofisarias, junto al retraso óseo y algunos datos bioquímicos, permite considerar que la mayor parte de los pacientes RCCD presentan una deficiencia hormonal parcial y temporal. Ello ha justificado la posibilidad de estimular su brote estatural y puberal con hormona de crecimiento y/o esteroides sexuales.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Smith DW. *Growth and its disorders.* Saunders, Filadelfia, 1977.
2. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm. Res.,* 45 (suppl 2):64-66, 1996.
3. Rekers-Mombarg LT, Wit JM, Massa GG, Ranke MB, Buckler JM, Butenandt O, et al. Spontaneous growth in idiopathic short stature. European Study Group. *Arch. Dis. Child.,* 75:175-180, 1996.
4. Rieu M, Le Bouc Y, Villares SM, Postel-Vinay MC. Familial short stature with very high levels of growth hormone binding protein. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 76:857-860, 1993.
5. Goddard AD, Covello R, Louh S-M, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. *N. Engl. J. Med.,* 333:1093-1098, 1995.
6. Boguszewski CL, Carlsson B, Carlsson LMS. Mechanism of growth failure in non-growth hormone deficient children of short stature. *Horm. Res.,* 48 (suppl 4):19-22, 1997.
7. Lindner D, Job JC, Chaussain JL. Failure to improve height prediction in short-stature pubertal adolescents by inhibiting puberty with luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Eur. J. Pediatr.,* 152:393-396, 1993.
8. Cowell CT, Craig ME, Ambler GR. Use of growth hormone in idiopathic short stature. En: Hindmarsh PC (editor). *Current indications for Growth Hormone Therapy,* vol. 1, pp. 68-86. Endocr. Dev. Karger, Basel, 1999.
9. Styne DM. Pubertad retrasada. En: Hintz RL, Rosenfeld RG, (editores). *Trastornos del crecimiento,* pp. 153-181. Áncora, Barcelona, 1987.
10. Argente J, Hervás F, Pozo J, Barrios V. IGF binding protein-3 (IGFBP-3) is a possible biological marker for growth disorders (abstract 210). *Horm. Res.,* 37 Suppl 4:54, 1992.
11. Pozo J, Argente J. Retraso constitucional del crecimiento y de la adolescencia. *Endocrinología,* 41:60-68, 1994.
12. Keret R, Ashkenazi IE, Wasserman M, Bauman B, Pertzelan A Ticher A et al. Two types of growth hormone rhythm in boys with constitutional short stature. *J. Pediatr. Endocrinol.,* 9:599-607, 1996.

13. Garagorri JM. Hipocrecimiento: variantes de la normalidad. En: *Libro del año. Pediatría,* pp. 31-52 (Crespo M, coordinador). Saned, Madrid, 1994.
14. Albanese A, Stanhope R. Does constitutional delayed puberty cause segmental disproportion and short stature? *Eur. J. Pediatr.,* 152:293-296, 1993.
15. La Franchi S, Hanna ChE, Mandel SH. Constitutional delay of growth: Expected versus final height. *Pediatrics,* 87:82-87, 1991.
16. Arrigo T, Cisternino M, De Luca F, Saggese G, Messina MF, Pasquino AM et al. Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty. *J. Pediatr. Endocrinol.,* 9:511-517, 1996.
17. Heinrichs C, Bourguignon JP. Treatment of delayed puberty and hypogonadism in girls. *Horm. Res.,* 36:147-152, 1991.
18. Rudman D, Kutner MH, Blackston RD, Cushman RA, Bain RP, Patterson JH. Children with normal-variant short stature: Treatment with human growth hormone for six months. *N. Engl. J. Med.,* 305:123-131, 1981.
19. Garagorri JM, Moreno LA. Talla baja familiar y Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia,* 2.ª ed. (Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds.) (en prensa).
20. Zadik Z, Zung A. Final height after growth hormone therapy in short children: correlation with siblings'height. *Horm. Res.,* 48:272-277, 1997.

# 11

# Retraso de crecimiento y enfermedad crónica

C. J. DEL VALLE NÚÑEZ
A. L. GÓMEZ GILA

## INTRODUCCIÓN

El crecimiento humano es un proceso biológico, dinámico y muy complejo, cuya medición constante en breves intervalos de tiempo nos ofrece una visión integrada del estado de desarrollo individual en los aspectos psicosocial, económico, nutricional, cultural, ambiental y de homeostasis orgánica.

Se trata de un proceso regular y constante, determinado genéticamente mediante un mecanismo poligénico (1) donde no todos los genes son activos al nacimiento, sino que algunos no lo son hasta la pubertad y otros son específicos de cada sexo. La expresión de estos genes está modulada por unos *factores reguladores u hormonales* e influenciada por otros *factores permisivos o ambientales.* Todos ellos requieren, además, que los órganos efectores *(factores realizadores)*, como el cartílago de crecimiento, respondan adecuadamente para que el potencial de crecimiento se realice plenamente. Por tanto, el crecimiento humano depende, fundamentalmente, de la interacción entre todos estos factores que se influencian entre sí de manera recíproca y continua, de tal manera que cuando un organismo crece sin limitación alguna en sus condiciones intrínsecas y ambientales, la expresión de su masa viene determinada por sus características genéticas y, en consecuencia, el fenotipo constituye un fiel reflejo del genotipo. Sin embargo, realmente, su expresión final (epigenotipo) depende de las condiciones orgánicas, nutritivas y ambientales en las que se desarrolla cada individuo. Así, en condiciones de vida inadecuadas, como son las que

acompañan a las enfermedades crónicas, se producen adaptaciones biológicas, para asegurar la supervivencia del organismo, que influyen y modifican el resultado del crecimiento como consecuencia de alteraciones en el ritmo y velocidad del mismo que pueden llegar a afectar a la proporcionalidad de los segmentos y a la talla adulta del sujeto. Este fenómeno de adaptación del organismo se conoce con el nombre de *homeorresis.*

Pues bien, todos los niños, estén sanos o enfermos, necesitan ser medidos y examinados periódicamente, ya que el crecimiento normal es el índice más sencillo, a largo plazo, que nos informa del estado de salud del niño. Cualquier irregularidad detectada en la curva de crecimiento pone en evidencia la presencia de una enfermedad.

## INCIDENCIA

Independientemente del papel específico que desempeña la influencia genética y, por tanto, de los numerosos casos de trastornos del crecimiento que tienen su base fisiopatológica en las alteraciones genéticas, el grupo más numeroso de niños con crecimiento patológico es el constituido por sujetos que están sometidos a situaciones que violentan, grave y/o crónicamente, los factores permisivos como son las enfermedades crónicas.

En el Hospital Clínico de Salamanca, Velázquez y col. estudiaron 120 niños de talla baja que habían ingresado por diversas causas, y el 55 % de los casos eran secundarios a enfermedades crónicas (2). Sin embargo, en las consultas de endocrinología pediátrica estas causas son observadas con menor frecuencia (3), ya que los pacientes suelen ser remitidos a los especialistas de las respectivas áreas de la pediatría. Pero, en los últimos años, han adquirido gran importancia los problemas de crecimiento que pueden acompañar a las enfermedades crónicas. Esto es debido a los progresos alcanzados en el manejo terapéutico de estas enfermedades, lo que se ha traducido en que un elevado porcentaje de niños sobrevivan a enfermedades que antes eran letales, siendo muchos los que alcanzan la edad adulta pero con el hándicap que representa la talla baja.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Desde este punto de vista existen dos situaciones diferentes con respecto a la repercusión negativa sobre el crecimiento ejercida por cualquier enfermedad crónica. Así, inicialmente se detecta un enlentecimiento del cre-

cimiento junto con un retraso madurativo que suele ser *reversible*. Es lo que se observa en los casos en los que la enfermedad repercute sobre el crecimiento ocasionando un retraso constitucional del mismo, sería el caso de muchas enfermedades endocrinas y de la mayor parte de las enfermedades crónicas. Mucho más serias son las situaciones de verdadero estancamiento del crecimiento con la implicación añadida de *irreversibilidad* total o parcial. Esta circunstancia se observa cuando la enfermedad es crónica o de muy larga evolución y especialmente cuando la misma está presente en los períodos críticos del crecimiento (primera infancia y pubertad) (4).

Por lo que respecta a los mecanismos a través de los cuales las enfermedades crónicas originan el retraso de crecimiento, poco es conocido en la actualidad. Para que el crecimiento se lleve a cabo normalmente se requiere: 1, que haya disponibilidad de sustrato en forma de calorías, proteínas, elementos traza y vitaminas; 2, que la ingesta sea superior al consumo, y 3, que la síntesis de nuevos tejidos exceda a la degradación de los mismos. Pues bien, cualquier interferencia en alguno/s de estos tres apartados originada por la presencia de una enfermedad crónica, conllevaría a un retraso del crecimiento (5).

## Escasa disponibilidad de sustrato

Es probablemente el mecanismo más importante y está prácticamente presente en todas las enfermedades crónicas, bien por un deficiente aporte de nutrientes o por un trastorno en la digestión o absorción de los mismos. El resultado final es un estado de malnutrición que origina una serie de alteraciones a nivel del sistema hormonal de crecimiento (GH)/factores de crecimiento insulin-like (IGFs) (6).

La nutrición tiene un efecto epigenético en el eje GH/proteína transportadora de GH (GHBP-receptor)/IGF-I. Los niveles de GHBP descienden en situaciones de ayuno y están bajos en caso de malnutrición, mientras que están elevados en la obesidad. Incluso dentro de límites normales de peso, el índice de masa corporal se correlaciona positivamente con los niveles plasmáticos de GHBP. La secreción de GH, por otra parte, está elevada en la malnutrición y baja en la obesidad. Baumann y Mercado (7) consideran que los elevados niveles de GHBP son responsables del hecho de que los niños bien nutridos crezcan más rápidamente. Los factores que originan este incremento de la GHBP son desconocidos pero la insulina puede ser un importante regulador a este respecto. Los niveles de IGF-I están regulados nutricionalmente en paralelo con el receptor de GH/GHBP y, al

menos, parte de esta respuesta es probablemente mediada por el receptor de GH. Además, la acción de IGF-I está afectada a través de la regulación de la proteína transportadora de IGF-I número 1 (IGFBP-1), por los factores nutricionales/insulina, pues la IGFBP-1 se ha demostrado, en situaciones experimentales, que inhibe la acción de los IGFs (8, 9) (fig. 1).

La malnutrición crónica conlleva, por tanto, la elevación de los niveles plasmáticos de GH junto con un descenso de los de IGF-I, lo que se traduce en una disminución de la acción promotora del crecimiento de la GH, mediada por el IGF-I, y el mantenimiento de las propiedades metabólicas de movilización de la grasa, material esencialmente energético necesario para el mantenimiento de funciones importantes del organismo.

## Excesivo consumo de sustrato

Todas las situaciones patológicas que conllevan un aumento en la demanda de sustrato (cardiopatías, enfermedad pulmonar crónica, estados hipercatabólicos) pueden conducir, si no son satisfechas tales necesidades, a una situación de inanición o hambre endógena. Probablemente, las mismas alteraciones descritas anteriormente en el sistema GH/IGF-I podrían explicar el retraso del crecimiento que estas circunstancias patológicas ocasionan.

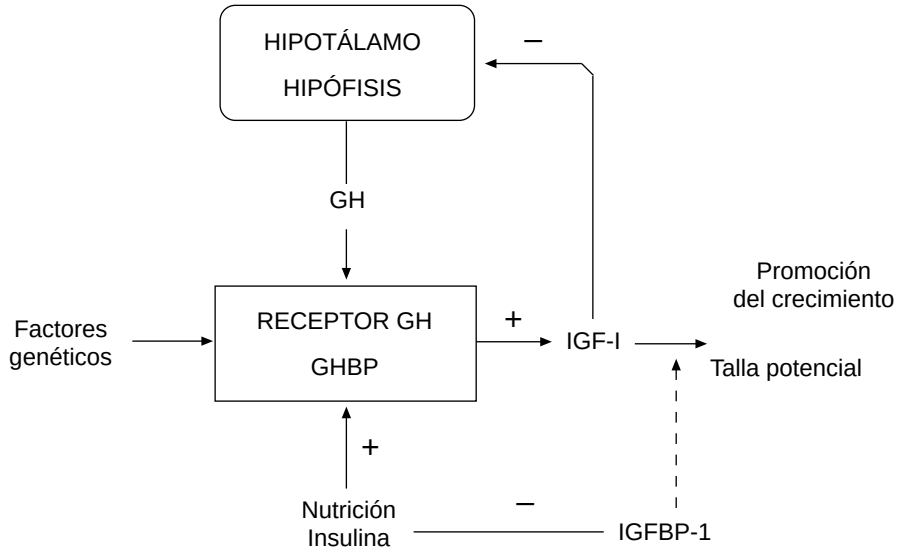



FIG. 1. – Esquema de la relación entre la GHBP (receptor), GH e IGF-I y del impacto genético y nutricional sobre el eje GH/IGF-I, según Baumann y Mercado (7).

## Manejo ineficaz de los componentes tisulares implicados en el crecimiento

Las proteínas y sus componentes, los aminoácidos, constituyen un material plástico-energético esencial para el crecimiento. El balance entre la síntesis y degradación de estos nutrientes está estrechamente regulado por el organismo, pero determinadas situaciones patológicas, tales como la diabetes mellitus, el exceso de glucocorticoides, la acidosis metabólica, el SIDA, el cáncer, la uremia, etc., en las que se produce tal degradación proteica que no puede ser reemplazada por los mecanismos de síntesis de los que dispone el organismo, o lo que es lo mismo, ocasionan un manejo ineficaz de los componentes tisulares necesarios para el crecimiento, pueden traducirse en un retraso del crecimiento (5).

Se describe a continuación el patrón de crecimiento que presentan los pacientes afectos de alguna de las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia, así como la fisiopatología del retraso de crecimiento que ocasionan.

## Asma

### *Patrón de crecimiento*

En 1940, Cohen y col. (10) llamaron la atención acerca del crecimiento de los niños con enfermedad alérgica. Describieron que estos pacientes eran más bajos y delgados que los niños normales. Los estudios longitudinales de niños con asma crónica y distinto grado de severidad (11, 12) confirmaron el retraso del crecimiento y de la maduración ósea que se inicia no antes de los 10 años y es más marcado a los 14 años (fig. 2). Los adolescentes con la forma grave de la enfermedad son los más afectados, especialmente los que toman glucocorticoides por vía oral, pero, aunque a una edad más tardía, alcanzan una talla adulta no significativamente diferente de la de los sujetos normales (11). Incluso un estudio sobre talla adulta llevado a cabo entre soldados israelíes demuestra que los pacientes con asma benigna eran ligeramente más altos que sus compañeros no asmáticos, mientras que los que padecían un asma severa tenían una talla similar (13).

### *Fisiopatología*

Se han sugerido numerosos mecanismos para explicar el retraso del crecimiento, entre ellos la existencia de un efecto intrínseco de la propia en-

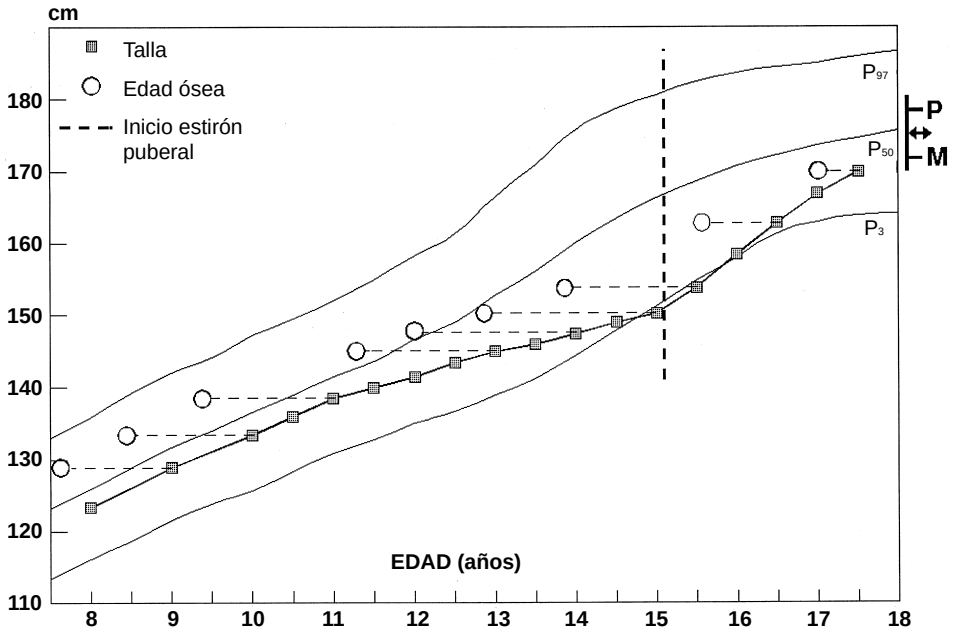



FIG. 2. – Patrón de crecimiento habitual de un niño con asma.

fermedad alérgica, no necesariamente el asma en sí (14). Sin embargo, la más comúnmente aceptada es la situación de hipoxia tisular particularmente en relación con la desaturación nocturna, ya que esta enfermedad frecuentemente empeora por la noche, pudiendo interferir con el ritmo biológico de secreción de la GH, si bien no hay datos que avalen esta hipótesis. Lo mismo podría decirse de la repercusión que la situación de estrés crónico conlleva, sobre todo en situaciones de asma severa, ocasionando un trastorno en el eje hipotálamo-hipofisario.

No hay que olvidar que estos niños frecuentemente suelen estar mal nutridos, quizá por un escaso apetito o una alimentación deficitaria debido a una real o imaginaria alergia a determinado alimento. Asimismo, se ha comunicado un aumento del gasto energético basal comparado con niños controles (15).

Además, muchos pacientes con asma grave requieren tratamiento con glucocorticoides para controlar su enfermedad, lo que incide negativamente y de forma severa sobre el crecimiento, existiendo un efecto dosis dependiente (14). Ni los glucocorticoides inhalados están desprovistos de efectos sistémicos, habiéndose comunicado supresión suprarrenal dosis dependiente y disminución del crecimiento con dosis, *a priori,* bajas (14, 16). Por

lo tanto, los glucocorticoides inhalados deberían ser usados sólo cuando la enfermedad lo justifique y a la mínima dosis necesaria para controlar el problema, siempre que otras medidas terapéuticas alternativas no consigan controlar la enfermedad.

## Fibrosis quística de páncreas

### *Patrón de crecimiento*

La fibrosis quística es la enfermedad genética más frecuente entre la población caucásica, con una incidencia de 1/2.500 recién nacidos vivos. Se asociaba con un mal pronóstico y muerte a una edad relativamente temprana; no obstante, en las últimas décadas existe una evidencia documental (17) de que ha mejorado la supervivencia de estos pacientes y, con ella, la calidad de vida, incluyendo una mejoría en su patrón de crecimiento (18-20).

Las alteraciones del crecimiento descritas incluyen talla baja, retraso ponderal y de la maduración ósea, mostrando estos pacientes un patrón de crecimiento superponible al que presentan los niños con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.

Habitualmente, suelen mostrar una longitud reducida al nacer que disminuye, aún más, en los meses siguientes, hasta el momento del diagnóstico. Una vez diagnosticada la enfermedad, el crecimiento se recupera significativamente para disminuir de nuevo durante el transcurso de la pubertad como consecuencia del retraso en el inicio de ésta; posterior y definitivamente, de nuevo se sitúa en el mismo carril de crecimiento por el que transcurría en los años prepuberales (19). La talla adulta queda por debajo de lo esperado para la talla media de la población normal, pero es mayor la repercusión negativa de la enfermedad sobre el peso (19, 20).

Dos factores parecen haber contribuido a la mejora promedio de la talla adulta en las últimas décadas: 1, el agresivo manejo de los pacientes desde el punto de vista nutricional y de la antibioterapia utilizada, y 2, el incremento de la esperanza de vida, que ha permitido evaluar a los pacientes una vez superada la pubertad, es decir, cuando el retraso puberal ha sido compensado por el crecimiento más prolongado.

### *Fisiopatología*

A pesar de ser una enfermedad de origen genético, no parece que éste pueda justificar la baja talla de estos pacientes, ya que los heterocigotos obligados (los padres) tienen una talla normal y la variabilidad de crecimiento

en los homocigotos hace improbable el mecanismo genético (21). Sin embargo, determinados haplotipos del denominado gen CF de la fibrosis quística de páncreas parecen ser responsables de la variabilidad clínica de la enfermedad y algunos de ellos muestran una marcada asociación con los retrasos de crecimiento (22).

Las dos principales manifestaciones clínicas de la fibrosis quística son la enfermedad pulmonar crónica, con las infecciones recurrentes, y la insuficiencia pancreática; a ambas se les responsabiliza del retraso ponderal y de crecimiento.

La hipoxia tisular es un factor que repercute negativamente sobre el crecimiento; las infecciones recurrentes, el incremento del trabajo respiratorio, así como la mayor resistencia de las vías aéreas que incrementan las necesidades energéticas, también contribuyen a ello.

Los problemas nutricionales secundarios a la disfunción pancreática constituyen igualmente un argumento importante para comprender la fisiopatología del retraso de crecimiento de estos pacientes. La anorexia, secundaria a las infecciones de repetición, a las molestias abdominales, a la ingesta medicamentosa e inclusive a la hiposmia (sinusitis crónica y poliposis nasal), junto con la malabsorción intestinal por deficiencias enzimáticas y el empleo de dietas inadecuadas, son las principales causas de la deficiente nutrición de estos pacientes.

También deben ser valorados otros problemas dentro de las causas del retraso de crecimiento, como son: el síndrome de intestino corto secundario a la resolución de un íleo meconial, la afectación hepática, la diabetes mellitus y los trastornos hidroelectrolíticos (alcalosis metabólica, hiponatremia, hipokaliemia) (18).

## Enfermedades gastrointestinales

El retraso en el crecimiento y desarrollo puberal es un hallazgo habitual en algunas enfermedades crónicas del aparato digestivo, siendo a veces el signo guía en ausencia de sintomatología digestiva. Dos son los principales trastornos gastrointestinales en los que la talla baja puede ser el síntoma principal: *la enfermedad celíaca* y *la enfermedad inflamatoria intestinal.*

### *Patrón de crecimiento*

1. *Enfermedad celíaca.* La asociación entre enfermedad celíaca y retraso del crecimiento en peso y talla fue reconocida en las primeras descripcio-

nes clínicas de la enfermedad. En la actualidad, el retraso del crecimiento y el retraso puberal siguen siendo una importante complicación de la celiaquía (23, 24), aunque menos frecuente debido al diagnóstico y tratamiento más temprano. A veces constituye la primera y única manifestación clínica de la enfermedad (25, 26).

La curva de crecimiento habitual de estos pacientes suele ser como la mostrada en la figura 3. Es muy llamativa la continuada y progresiva pérdida de talla con respecto al patrón de crecimiento de la población normal, pero tras la retirada del gluten de la alimentación experimentan una evidente recuperación de la misma, por lo que el retraso de crecimiento suele ser un proceso reversible. Sin embargo, la capacidad de recuperación de la talla, después de la corrección del insulto alimentario, está influenciada por la duración del mismo y por la fase del crecimiento en el que se produjo. Si acontece en la etapa puberal o próximo a ella, los efectos sobre el crecimiento pueden ser irreversibles, dejando su impronta negativa en la talla adulta (24).

2. *Enfermedad inflamatoria intestinal.* La baja talla y el retraso puberal son hallazgos frecuentes en los niños con enfermedad inflamatoria intesti-

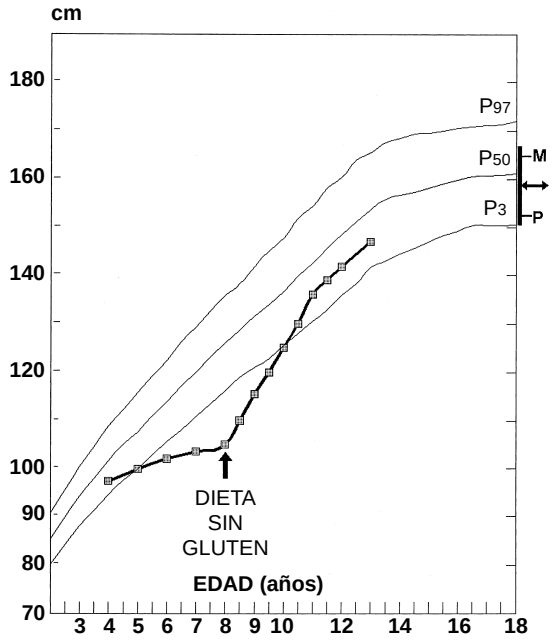



FIG. 3. – Curva de crecimiento de una niña con enfermedad celíaca. Las medidas hasta la edad de 8 años fueron proporcionadas por la familia.

nal crónica, tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa (27). El enlentecimiento de la velocidad de crecimiento puede preceder, incluso en varios años, a la pérdida de peso (28), así como a la aparición de los primeros síntomas digestivos (29, 30).

La recuperación del retraso estatural exige la remisión de la actividad del proceso inflamatorio, mediante el uso de drogas o resección intestinal, y conseguir un buen estado nutritivo (27). Sin embargo, si el diagnóstico se hace tardíamente, puede haberse perdido el tiempo óptimo en el que conseguir la recuperación del retraso de crecimiento.

### *Fisiopatología*

Dada la naturaleza de estas enfermedades, es lógico asumir que el principal mecanismo responsable del fracaso de crecimiento sea la malnutrición, que suele estar siempre presente.

En la enfermedad celíaca parece ser secundaria a la malabsorción que la misma conlleva en macro y/o micronutrientes, mientras que en la enfermedad de Crohn la etiología de la malnutrición es más compleja (27, 31). Así, muchos niños tienen poco apetito y, como consecuencia de ello, la ingesta calórico-proteica puede estar disminuida, simultáneamente se acompaña de malabsorción, incremento de las pérdidas de nutrientes por el intestino y de un aumento de los requerimientos nutricionales. Todo ello se traduce en un balance energético negativo.

Por otra parte, no hay que olvidar el papel que puede desempeñar el mismo proceso inflamatorio y el uso de glucocorticoides en el tratamiento de la enfermedad. La observación clínica de la recuperación del crecimiento tras la resección quirúrgica del intestino inflamado sugiere la posibilidad de la producción, por el tejido intestinal afecto, de agentes humorales que tienen un efecto supresor del crecimiento. Candidatos a ello son las citoquinas, la interleuquina-1 y el factor de necrosis tumoral (32).

## Insuficiencia renal crónica (IRC)

La Asociación Europea para la Diálisis y Trasplantes (EDTA) publicó en 1985 los datos referentes a 376 adultos jóvenes, de edad igual o superior a 21 años, que comenzaron a dializarse antes de los 15 años de edad (33). El 50 % de los pacientes alcanzaron una talla adulta inferior al P3 de la población normal. Los niños que prosiguieron con diálisis hasta la edad adulta lograron una talla final media algo inferior a la de los some-

tidos a trasplante renal; en cambio, de los pacientes que no llegaron a un estadio terminal en la insuficiencia renal durante la infancia, sólo algunos tenían la talla adulta patológicamente reducida, y los que consiguieron una talla adulta superior al P50 eran menos del 25 %; esto sugiere que incluso una IRC moderada incide negativamente sobre el potencial genético de crecimiento.

Los datos procedentes de la EDTA también ponen de manifiesto que el déficit de crecimiento de origen urémico afectaba más seriamente a los varones que a las mujeres. Así, éstas consiguieron una talla media adulta que oscilaba entre –1 y –2 SDS, mientras que la de los varones se situaba, por término medio, por debajo de –2 SDS.

Schaefer y col. (34) comunicaron en 1989 los datos de 68 pacientes controlados entre 1972 y 1988 en la Clínica Universitaria de Heidelberg. Globalmente, el 21 % de los mismos alcanzaron una talla adulta por debajo de –2 SDS de la población normal, así como el 24 % de los 46 que estuvieron sometidos a diálisis y trasplante; sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal preterminal, que recibieron tratamiento conservador, fueron significativamente más altos que los sometidos a diálisis o trasplante.

### *Patrón de crecimiento*

La curva de crecimiento que habitualmente presentan los niños con IRC no tratada es similar a la reflejada en la figura 4. Está relacionada con la edad de inicio de la insuficiencia renal, siendo el retraso del crecimiento más pronunciado cuanto más temprano se presenta el fallo renal (35). Puesto que en condiciones normales se suele alcanzar casi el 50 % del potencial de crecimiento en los dos primeros años de la vida, la instauración de la IRC a estas edades conllevará una importante repercusión negativa sobre la talla final. Por otra parte, la etapa puberal también tiene una significativa repercusión en el retraso de talla del paciente con IRC, iniciándose la pérdida de talla en la etapa tardía prepuberal (2-3 años previos a la pubertad) con una evidente disminución de la velocidad de crecimiento y seguido de un estirón puberal tardío e insuficiente (36). Los años de la infancia que transcurren entre los dos períodos mencionados tienen menos repercusión negativa sobre la curva de crecimiento de estos pacientes, ya que la misma cursa casi paralela a los percentiles de la población normal, incluso en niños con IRC en fase terminal.

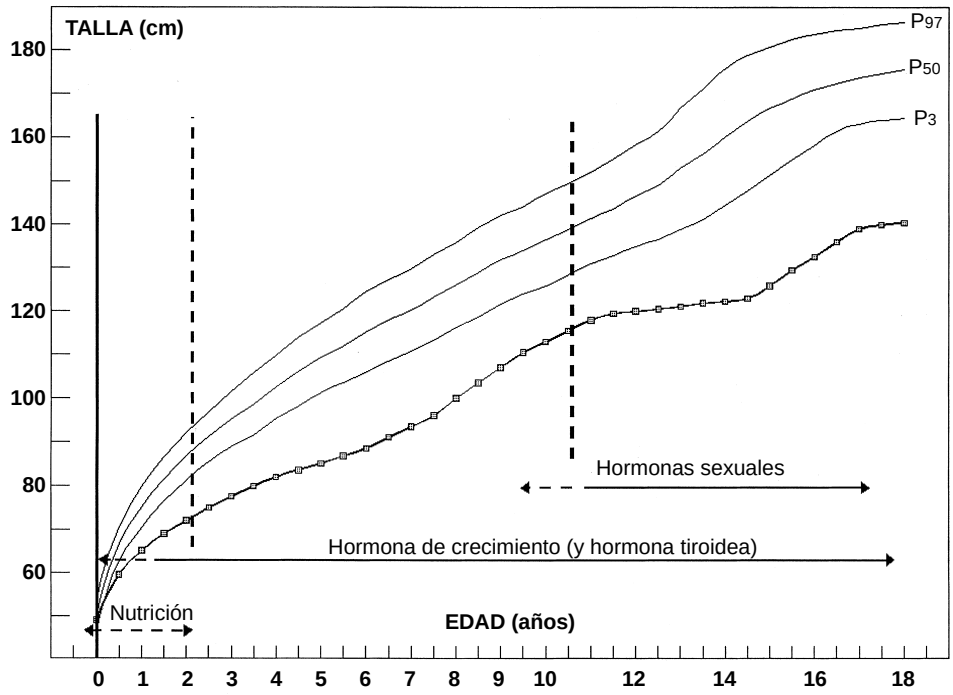



FIG. 4. – Patrón de crecimiento habitual en la insuficiencia renal crónica. Se observa el impacto negativo de la enfermedad renal sobre la curva de crecimiento, especialmente durante el período de la primera infancia, en la que el crecimiento es fundamentalmente dependiente del aporte de nutrientes, y durante la pubertad, dependiente de la acción sinérgica entre la hormona de crecimiento y las hormonas sexuales.

## *Fisiopatología*

La patogénesis del retraso de crecimiento en la IRC es compleja. Generalmente, la alteración del crecimiento es causada por la combinación de varios factores (tabla 1). Así, factores que podríamos llamar endógenos como la edad, la constitución del paciente, la duración y gravedad de la enfermedad renal, el tratamiento implantado o el entorno social del paciente, desempeñan un importante papel. Los otros factores pueden ser potencialmente manejados adecuadamente para intentar conseguir que repercutan negativamente lo menos posible sobre el crecimiento de estos pacientes. Sin embargo, aunque el furturo de estos niños ha mejorado mucho en las últimas décadas, las agresivas medidas terapéuticas no han conseguido normalizar el patrón de crecimiento de un numeroso grupo de pacientes, siendo frecuente que sigan teniendo un importante retraso de crecimiento

**TABLA 1. – Posibles causas del retraso de crecimiento en la IRC**

| |
|---|
| Endógenas (la enfermedad renal es sólo parte de un síndrome) |
| Deficiencias proteínicas y energéticas |
| Alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico |
| Acidosis |
| Osteodistrofia renal |
| Anemia renal |
| Niveles de IGFBPs aumentados |

y alcanzando una talla adulta por debajo de lo esperado para su patrón genético. En ello tienen un gran protagonismo las alteraciones de las IGFBPs descritas en estos pacientes.

Los altos niveles de IGFBP-3 detectados en los niños con IRC se consideran responsables de la alteración en la biodisponibilidad del IGF-I, en particular los fragmentos de bajo peso molecular (37). También se han implicado en la fisiopatología del retraso de crecimiento otras IGFBPs, concretamente las número 1 y 2, al haberse encontrado también elevadas en estos pacientes (38), siendo conocido que inhiben la acción de los IGFs, aparentemente compitiendo con los receptores de éstos para ligarlos. El tratamiento con dosis farmacológica de GH humana revierte esta situación.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Hauspie RC, Susanne C. Genetics of child growth. En: Ulijaszek SJ, Johnston FE, Preece MA (eds.). *The Cambridge Encyclopedia of Human Growth and Development,* pp. 124-128. Cambridge University Press, Cambridge, 1998.
2. Velázquez C, Prieto J, Cedeño J y col. Epidemiología de los retrasos de crecimiento en nuestro medio. *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. de Pediatría,* 25:551-559, 1984.
3. Horner JM, Thorsson AV, Hintz R. Growth deceleration patterns in children with constitutional stature. An aid to diagnosis. *Pediatrics,* 62:529-534, 1978.
4. Preece M. Growth in chronic diseases. En: Ulijaszek SJ, Johnston FE, Preece MA (eds.). *The Cambridge Encyclopedia of Human Growth and Development,* pp. 283-285. Cambridge University Press, Cambridge, 1998.
5. Underwood LE. Growth retardation in chronic diseases: posible mechanisms. *Acta Paediatr.,* (suppl.) 428:93-96, 1999.
6. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of insulin-like growth factors. *Endocr. Rev.,* 15:80-101, 1994.

7. Baumann G, Mercado M. Growth hormone-binding proteins in plasma. *Nutrition,* 9:546-553, 1993.
8. Burch, WM, Correa J, Shively JE, Powell DR. The 25kiloDalton insulin-like growth factor (IGF) binding protein inhibits both basal and IGF-I mediated growth of chick embryo pelvic cartilage in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 70:173-180, 1990.
9. Cox GN, McDermott MJ, Merkel E y col. Recombinant human insulin-like growth factor (IGF) binding protein-1 inhibits somatic growth stimulated by IGF-I and growth hormone in hypophysectomized rats. *Endocrinol.,* 135:1913-1920, 1994.
10. Cohen M, Welles R, Cohen S. Anthropometry in children. Progress in allergic children as shown by increments in height, weight and maturity. *Am. J. Dis. Child.,* 60:1058-1066, 1940.
11. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. The effect on growth of childhood asthma. *Acta Paediatr. Scand.,* 70:683-688, 1981.
12. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch. Dis. Child.,* 61:1049-1055, 1986.
13. Shohat M, Shohat T, Kedem R y col. Childhood asthma and growth outcome. *Arch. Dis. Child.,* 62:63-65, 1987.
14. Sorva RA, Turpeinen MT. Asthma, glucocorticoids and growth. *Ann. Med.,* 26:309-314, 1994.
15. Zeitlin SR, Bond S, Wootton S, Gregson RK, Radford M. Increased resting energy expenditure in childhood asthma: does this contribute towards growth failure? *Arch. Dis. Child.,* 67:1366-1369, 1992.
16. Batch JA. Potential adverse endocrine effects of inhaled corticosteroide. *J. Paediatr. Child. Health,* 32:278-280, 1996.
17. Dodge JA, Morison S, Lewis PA y col. Cystic fibrosis in the United Kingdom 1968-1988: incidence, population and survival. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.,* 7:157-166, 1993.
18. Adler B, Marchant J, Hodson M, Bush A. Short stature and delayed puberty in cystic fibrosis. *Growth Matters,* 11:4-7, 1992.
19. Haeusler G, Frisch H, Waldhör T, Götz M. Perspectives of longitudinal growth in cystic fibrosis from birth to adult age. *Eur. J. Pediatr.,* 153:158-163, 1994.
20. Morison S, Dodge JA, Cole TJ y col. Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study. *Arch. Dis. Child.,* 77:497-500, 1997.
21. Mearns M. Growth and development. En: Hodson E, Norman A, Batten J (eds.). *Cystic Fibrosis,* pp. 183-196. Bailliere Tindall, Londres, 1983.
22. Tümmler B, Aschendorff A, Darnedde T y col. Marker haplotype association with growth in German cystic fibrosis patients. *Hum. Genet.,* 84:267-273, 1990.
23. Young WF, Pringle EM. 110 children with coeliac disease, 1950-1969. *Arch. Dis. Child.,* 46:421-426, 1971.
24. Walker-Smith JA. Growth of children with gastrointestinal disease. En: Ulijaszek SJ, Johnston FE, Preece MA (eds.). *The Cambridge Encyclopedia of Human Growth and Development,* pp. 286-287. Cambridge University Press, Cambridge, 1998.
25. Groll A, Candy DCA, Preece MA, Tanner JM. Short stature as the primary manifestation of coeliac disease. *Lancet,* 2:1097-1099, 1980.
26. Stenhammar L, Fällström SP, Jansson G, Jansson U, Lindberg T. Coeliac disease in children of short stature without gastrointestinal symptoms. *Eur. J. Pediatr.,* 145:185-186, 1986.
27. Rosenthal SR, Snyder JD, Hendricks KM, Walker WA. Growth failure and inflammatory bowel disease: Aproach to treatment of a complicated adolescent problem. *Pediatrics,* 72:481-490, 1983.

28. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescent before the diagnostic of Crohn's disease. *Gastroenterology,* 95:1523-1527, 1988.
29. Lifshitz F, Moses N. Nutritional growth retardation. En: Lifshitz F (ed.). *Pediatric Endocrinology. A clinical guide,* 2.ª ed., pp. 111-132. Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1990.
30. Fujimura Y, Honda J, Sato I y col. Remarkable improvement of growth and developmental retardation in Crohn's disease by parenteral and enteral nutrition therapy. *Inter. Med.,* 31:39-43, 1992.
31. Savage MO, Beattie RM, Camacho-Hübner C, Walker-Smith JA, Sanderson IR. Growth in Crohn's disease. *Acta Paediatr.,* (suppl.) 428:89-92, 1999.
32. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, Walter-Smith JA, MacDonald TT. Serum concentrations of tumour necrosis factor a in childhood chronic inflammatory bowel disease. *GUT,* 32:913-917, 1991.
33. Rizzoni G, Broyer M, Brunner FP y col. Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe. *Proc. Eur. Dial Transplant. Assoc.,* 82-88, 1985.
34. Schaefer F, Gilli G, Schärer K. Pubertal growth and final height in chronic renal failure. En: Schärer K (ed.). *Growth and Endocrine Changers in Children and Adolescents with Chronic Renal Failure. Pediatr. Adolesc. Endocrinol.,* 20: 59-69. Karger, Basilea, 1989.
35. Rees L, Rigden SPA, Chantler C, Haycock KGB. Growth and methods of improving growth in chronic renal failure managed conservatively. En: Schärer K (ed.). *Growth and Endocrine Changes in Children and Adolescents with Chronic Renal Failure. Pediatr. Adolesc. Endocrinol.,* 20:15-26. Karger, Basilea, 1989.
36. Schaefer F, Seidel C, Binding A y col. Pubertal growth in chronic renal failure. *Pediatr. Res.,* 28:5-10, 1990.
37. Powell DR, Durham SK, Liu F y col. The insulin-like growth factor axis and growth in children with chronic renal failure: A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.,* 83:1654-1661, 1998.
38. Powell DR, Liu F, Baker BK y col. Modulation of growth factors by growth hormone in children with chronic renal failure. *Kidney Int.,* 51:1970-1979, 1997.

# RELACIÓN DE CASOS CLÍNICOS 1

# Deficiencias hormonales hipotálamo-hipofisarias secundarias a radioterapia craneal

Encarnación Gonzalo Alonso
Bilbao

Paciente de 10 5/12 años de edad consulta por escaso crecimiento estatural (2,5 cm/año). Diagnosticado a los 4 años de un tumor de la fosa del etmoides, tratado con radioterapia (RTP) y quimioterapia local. Refería intolerancia al frío, astenia, escaso apetito, ritmo intestinal normal sin otros datos de interés. Talla paterna: 160 cm, talla materna: 157 cm.

**Exploración inicial:** Talla: 119,5 cm (–3,4 DE de la media). Peso: 27 kg (–1,1 DE), piel seca, prepuberal.

**Estudios realizados:** EO: 7,5 años, radiografía lateral cráneo: normal. Reserva hipofisaria: respuesta de LH, FSH, PRL y TSH normales. GH tras hipoglucemia insulínica: 0,6 ng/ml, pico 2,5 ng/ml, $T_4$: 2,6 mcg/100 ml (VN: 3,1-6,2), cortisol basal normal. GH tras insulina arginina: Basal, 0,5 ng/ml; pico, 2,5 ng/ml con $T_4$ normal (3,7 mcg/100 ml).

**Evolución:** Con el diagnóstico de deficiencia de secreción de GH secundaria a la RTP se inició tratamiento con GH extractiva (Crescormon®) a razón de 4 U tres veces por semana, obteniéndose una buena respuesta en su crecimiento (7,7 cm/año). dada la persistencia de la sintomatología compatible con hipotiroidismo se reevaluó la función tiroidea, tras obtener una $T_4$ de 1,8 mcg/100 ml (VN: 5-12) se inició tratamiento sustitutivo con tiroxina (3 mcg/kg/día). La respuesta clínica fue inmediata, observándose una mejoría general, con aceleración de la edad ósea y crecimiento: 11,3 cm/año. Inicialmente sólo se trató la insuficiencia suprarrenal en situaciones de estrés, posteriormente tratado diariamente con hidrocortisona. A los 12,5 años inició pubertad espontáneamente. Con 15 10/12 años (EO: 17 años) se suspendió el tratamiento con GH. Talla final alcanzada: 155,5 cm (diana: 165 cm).

Se confirma la necesidad de realizar un seguimiento periódico de estos pacientes a largo plazo por la posible aparición de efectos yatrogénicos en el eje hipotálamo-hipofisario que pueden presentarse incluso años más tarde de finalizado el tratamiento.

# Deficiencia aislada de hormona de crecimiento

J. Evangelista García García
Salamanca

Varón con notable deterioro del crecimiento. Padece sensibilización a gramíneas y ha recibido corticoides inhalados. Talla diana: 172,5 cm.

A los 7,25 años pesa 17,5 kg (P3) y mide 100 cm (–3,91 DE) y tiene una velocidad de crecimiento de 3,7 cm/año.

Fenotipo y psiquismo normales. Proporciones armónicas. Bien nutrido. La exploración física no aporta otros datos de interés.

Hemograma, ionograma, perfiles renal y hepático normales. Sistemático y sedimento de orina normales. Colesterol: 228 mg/dl. Anticuerpos antigliadina y antiendomisio negativos.

**Estudio hormonal:** La GH no responde a ejercicio (pico de 0,6 ng/ml); secreción espontánea muy pobre (pico máximo, 1,9 ng/ml); no hay respuesta a hipoglucemia insulínica (pico de 0,4 ng/ml), ni a clonidina (pico de 1,1 ng/ml). IGF-I: 116 ng/ml. IGFBP-3: 1,1 ng/ml. TSH, $T_4$, $T_4L$, ACTH, FSH, LH y prolactina normales.

**Cariotipo:** 46XY.

**Maduración ósea:** 4 años (TW2).

**Resonancia magnética (RMN):** Imagen de hiperseñal en la región superior del tallo hipofisario; resto de glándula hipofisaria sin alteraciones.

El tratamiento con GH recombinante está siendo efectivo: a los 7 meses de iniciado, la velocidad de crecimiento es de 9,4 cm/año.

Se hará nueva valoración de hormonas antehipofisarias, incluyendo test de estimulación con GH-RH, así como nueva RMN.

**Comentario:** Si hubiera lesión orgánica de base a nivel del tallo hipofisario, ¿por qué sólo está comprometida la GH?

# Craneofaringioma. Un caso característico

Belén Aguirrezabalaga González
Gijón

Este infrecuente tumor (apenas el 6 % de los tumores craneales pediátricos) es benigno morfológicamente. Sin embargo, su difícil acceso, su tendencia a invadir el tercer ventrículo y su adherencia a estructuras vitales dificultan la exéresis completa, propiciando su recidiva, que supone una mortalidad del 33-38 %. Provoca morbilidad neuroóptica e hipofisaria en el 100 % de los casos, precisando diagnóstico y cuidadoso tratamiento endocrinológico desde el primer momento y de por vida.

La paciente, de 14 9/12 años de edad, consultó por déficit visual de 4-5 semanas de evolución. La radiología mostró silla turca agrandada con calcificaciones, la TAC craneal una masa selar y supraselar captable de contraste y la RMN evidencia desplazamiento superoposterior del quiasma. La paciente tenía buen estado general y psiquismo normal; telarquia grado 3, pubarquia grado 2 y axilarquia incipiente. Talla: 153 cm (–1,5 DE), peso: 41,5 kg. Hemianopsia de OD, sin otras deficiencias neurológicas. Una primera evaluación mostró hipofunción adrenal (cortisol am: inferior a 2 mcg/dl y ACTH: 11 pg/ml), tiroidea ($T_4$L: 0,84 ng/dl; TSH: 6,4 mU/l), gonadotropina (FSH: 1,5 U/l; LH: inferior a 1 U/l y estradiol: inferior a 10 pg/ml) y probable somatotropa (IGF-1: 27 ng/ml; IGFBP-3: 1,7 mcg/ml). No tenía trastornos hidroelectrolíticos. A la espera de la intervención, se inició la administración de levotiroxina e hidrocortisona. Ésta se infundió vía iv 12 horas antes, durante y en las 72 horas tras la intervención. La cirugía consistió en un abordaje frontal con resección radical del tumor. En el postoperatorio, recibiendo 50 mg de hidrocortisona, tuvo un brote poliúrico de 1.310 cc con natremia de 150 mEq/l y osmolaridad urinaria de 219 mOsm/kg, que se recuperó con una dosis de DDAVP. La situación se repitió tres días después, requiriendo 0,10 ml de DDAVP intranasal cada 12 horas para lograr la normalidad. No obstante, la paciente aquejaba cefalea y un día después presentó rinorrea acuosa (glucosa-positiva) que, siendo identificada como fístula de LCR, remitió inmediatamente con reposo absoluto, y reduciendo la dosis de DDAVP intranasal a 0,05 ml/12 horas. La recuperación visual fue completa. Un megatest hipofisario confirmó el déficit somatotropo y gonadotropo que, junto al corticotropo, tirotropo y diabetes insípida, obliga al tratamiento con levotiroxina, hidrocortisona y DDAVP intranasal.

# Recuperación espontánea de la talla en un paciente con déficit de GH

Elena Colino Gil
Barcelona

Niño de 6 años remitido por su pediatra por retraso ponderoestatural.

**Antecedentes familiares:** Padres sanos, no consanguíneos. Talla paterna: 166 cm. Talla materna: 148 cm. Hermano de 14 años vive sano.

**Antecedentes personales:** Embarazo y parto de curso normal. Peso al nacimiento: 2.900 g. Talla: 48 cm. No antecedentes patológicos. Talla diana: 163,4 cm. Se observa en la primera visita una talla de 110 cm (P10), con tallas anteriores que seguían el mismo percentil que no abandona durante el primer año de seguimiento.

**Analítica general:** Normal, anticuerpos antigliadina y antiendomisio negativos y función tiroidea normal. IGF-1: 147,20 ng/ml. Al año y medio de control presenta un cambio brusco en su velocidad de crecimiento, pasando del percentil 10 al P3. En el **estudio hormonal**: Prueba de esfuerzo-propanolol: GH basal: 0,1 ng/ml y tras estímulo 7,5 ng/ml. Megatest (hipoglucemia insulínica): GH basal: 0,4 ng/ml y tras estímulo de 5,8 ng/ml (glucemias de 93/19 mg/dl). IGF-1 63,6 y 69,5 ng/ml, resto de estudio hormonal normal, siendo compatible con déficit parcial de GH. Se realiza RMN hipofisaria y endocraneal, siendo normal. Se plantea tratamiento con GH; sin haber iniciado tratamiento con GH, se objetiva una progresiva recuperación de su velocidad de crecimiento, normalizándose los niveles de IGF-1, siendo el control de 162 ng/ml.

# Retraso del crecimiento

Gertrudis Martí Aromir
Barcelona

Varón de 12 años y 5 meses remitido por enlentecimiento de la velocidad de crecimiento VC = 4,78 cm/año (–0,78 DE). EO = EC. Talla diana: 168 cm.

**Antecedentes familiares y personales:** Sin interés.

**Exploración física:** Peso: 55,7 kg (P 97 %). Talla: 155,7 cm (P 75 %). Tanner G1 P1 A1 2 cc/2 cc. Exploración normal.

Ante el discreto enlentecimiento de la velocidad de crecimiento se realiza seguimiento auxológico.

**Exploraciones complementarias:** Analítica general normal. TSH, $T_4$ normales. FSH, 4,3 UI/l. LH, 5,3 UI/l. Testosterona, 29,2 ng/dl. GH, indosificable. IGF-1, 56 ng/ml. IGFBP-3 y GHBP, normales. Prolactina (PRL), 349 ng/ml (N 1,6-23,1).

**Evolución y tratamiento:** Durante un seguimiento clínico se evidencia una disminución de la velocidad de crecimiento de hasta 3,3 cm/año (–5,04 SDS) a los 14 años, con un estadio de Tanner: P2 G1 A1 6 cc/6 cc. Se practica RMN, siendo normal. Megatest con pico de GH de 9,3 ng/ml.

Ante un varón con retraso del crecimiento y desarrollo puberal realizamos un diagnóstico diferencial de causas de hiperprolactinemia.

Se inicia tratamiento con cabergolina 1 mg/semana, realizándose controles clínicos y de imagen. A los 15 años y 6 meses con una VC = 7,4 cm/año, estadio de Tanner P3 G3 A3 20 cc/20 cc y cifras de PRL 0,69 ng/ml. IGF-1, 209 ng/ml. Se suspende el tratamiento, con IRM normal. Al mes se detectan cifras de PRL (370 ng/ml), introduciéndose de nuevo el tratamiento. Actualmente, 0,25 mg/semana de cabergolina.

**Conclusiones:** Destacamos la importancia del seguimiento por imagen buscando un microadenoma hipofisario ante cifras de PRL superiores a 200 ng/ml, la importancia de disminuir niveles de PRL por su inhibición sobre el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, directamente en la gónada y la inhibición de la aromatasa gonadal, así como el interés de solicitar niveles de PRL ante un varón con retraso del crecimiento y retraso puberal.

# Crecimiento sin hormona de crecimiento

Emilio García García
Málaga

Niña diagnosticada a los 4 años de craneofaringioma con extensión supraselar tratado con cirugía (exéresis parcial) y radioterapia intratumoral con renio 186. Tras la intervención presentó hipopituitarismo múltiple: diabetes insípida central, hipocortisolismo e hipotiroidismo secundarios y déficit de GH (hormona de crecimiento) con valores máximos de 2,6 ng/ml tras estímulo con clonidina y de 0,7 ng/ml tras hipoglucemia insulínica, secreción espontánea con valor medio de 0,9 ng/ml y máximo de 1,3 ng/ml y valores de IGF-I siempre menores de 49 ng/ml.

Durante los cinco primeros años de seguimiento postoperatorio, en tratamiento únicamente con vasopresina, tiroxina y, de forma intermitente, hidrocortisona, la velocidad de crecimiento ha oscilado entre 8,4 y 10,6 cm/año, mejorando la talla desde –1,5 SDS al diagnóstico hasta +1,1 SDS. Se ha apreciado también una ganancia ponderal llegando a un peso de +1,22 SDS y un índice de masa corporal de +1,07 SDS.

En los dos últimos años de evolución, la velocidad de crecimiento ha ido disminuyendo hasta ser de 3,3 cm/año en la actualidad, a la edad de 11 años, con empeoramiento de la talla a +0,6 SDS. La paciente se encuentra prepuberal y se ha indicado tratamiento con GH.

**Comentarios:** El hipopituitarismo, incluyendo déficit de GH, es una complicación frecuente del tratamiento de los tumores del área selar, siendo el craneofaringioma el más importante en la infancia.

En algunos pacientes con esta lesión se ha constatado crecimiento normal o incluso excesivo durante meses o años tras el tratamiento, a pesar de respuestas de GH anormales y niveles de IGF-I bajos. Este crecimiento, cuyo mecanismo se desconoce, se ha asociado a extensión supraselar del tumor, ganancia de peso e hiperinsulinemia.

# RELACIÓN DE CASOS CLÍNICOS 2

# Un caso de hipocondroplasia como causa de talla baja

Susana Fernández Revuelta
Madrid

La hipocondroplasia es una displasia ósea de carácter autosómico dominante que presenta anomalías del esqueleto similares a la acondroplasia aunque más leves. Se caracteriza por talla baja y dismorfias variables (cuerpo desproporcionado, rizomielia, lordosis lumbar, braquidactilia). El gen responsable de la acondroplasia e hipocondroplasia se localizó en la región 4p16.3, encontrándose una mutación, Asn540Lys en el dominio proximal del centro activo tirosinquinasa del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 3).

Presentamos a una paciente que consultaba en nuestro Servicio por hipocrecimiento que a la edad de 9 años tallaba 112 cm (–3,21 DE), con antecedentes familiares de talla baja [talla materna: 157,5 (–1,2 DE); talla paterna: 155 cm (–2,8 DE)]. Las características fenotípicas eran: talla corta, acortamiento proximal de las extremidades; macrocefalia, hiperlordosis lumbar, manos pequeñas. La radiografía de esqueleto mostraba: macrocránea, distancia interpedicular reducida a nivel de la región lumbar y pedículos cortos, acortamiento de huesos largos.

El fenotipo y el estudio radiográfico eran compatibles con una hipocondroplasia. Dada la heterogeneidad de la misma, Rousseau et al. (*J. Med. Genet.,* 33:749-752, 1996) aplicó unos criterios mínimos que nuestro paciente cumplía, por lo que se realiza el estudio de genética molecular, demostrándose la mutación Asn540Lys en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos.

En la actualidad, esta paciente, a los 17 años de edad, presenta una talla de 132 cm (–5,03 DE), con segmento inferior de 61 cm y segmento superior de 71 cm, SS/SI 1,16.

# Comunicación de un caso de condrodisplasia punctata (recesiva ligada al X), asociado a hipoplasia hipofisaria (déficit de GH y gonadotrofinas)

M.ª Elena Fernández Segura
Granada

Presentamos el caso de un paciente de 9 años y 6 meses remitido a nuestra consulta con el diagnóstico de enanismo hipofisario.

**Antecedentes familiares:** Padres primos hermanos (P: 159,7 cm. M: 148,9 cm). Prima hermana también de padres consanguíneos presenta retraso mental, convulsiones, sordomudez y nariz aplanada. La madre y dos tías maternas tienen la nariz ligeramente aplanada y sinofridia. Los hermanos del probando presentan sinofridia y pabellones auriculares despegados.

**Antecedentes personales:** Tercero de una fratria de cinco. Embarazo, parto y período neonatal normales. No teratógenos. Peso y talla al nacimiento no objetivados pero normales. Criptorquidia derecha, genitales hipoplásicos, pabellones auriculares despegados, cabello abundante, nariz aplanada. Desarrollo psicomotor normal y crecimiento lento. Desarrollo puberal lento e incompleto.

**Exploración en la primera visita (9 6/12):** P: 17 kg (–3). T: 104 cm (–3-4). PC: 51 cm (–1-2) (Sempé). Braza: 105. SI: 72 cm. EO: 5 6/12. Criptorquidia derecha con teste preescrotal inferior a 1 de Prader. Testículo izquierdo escrotal inferior a 1 de Prader. Pene de 2 cm con fimosis.

**Pruebas complementarias:** Estudio radiográfico: Retrusión facial media con pseudoprognatismo, fusión anterior de C3C4 y posterior de C5C6, falanges distales acortadas, falange distal del pulgar derecho hipoplásica. RMN de silla turca. Hipoplasia hipofisaria. Estudio cardiológico, oftalmológico, inmunológico, hematológico, bioquímico (excepto ácido úrico elevado), neurológico y cariotipo, todos normales.

**Tratamientos realizados:** Con GH de manera discontinua por falta de disponibilidad hasta los 17 9/12. A los 13 6/12 orquidopexia derecha. A los 22 avance maxilar (LeFort II) y a los 23 rinoplastia.

**Valoración endocrina tras el tratamiento con GH:** Sigue mostrando picos de GH menores de 10 mcg/dl tras diversos estímulos. Test de GnRH: FSH (basal, 2,3 y pico, 2,95 a los 90 minutos); LH (basal, 1,1 y pico, 9,97 a los 60 minutos). Testosterona, 4,13 mcg/dl. Seminograma: oligoastenospermia, volumen, 0,6 cc, 4 x 106 espz/ml, vitalidad 33 %; formas normales, 15 %.

**Exploración a los 23 4/12:** Teste derecho 2,8 x 2 (6 de Prader), teste izquierdo 2,5 x 1,5 (6 de Prader), pene 8,5, vello pubiano 5, vello axilar 3, vello corporal normal. Peso, 57,5 kg (–1-2); talla, 160,4 cm (–2-3); PC, 55,5 cm (–1) (Sampé). Nariz aplanada, columela corta y ancha, orificios nasales semicirculares, labio superior prominente con surco subsanal poco marcado, pabellones auriculares pequeños y despegados (5,6 cm), sinofridia, línea capilar anterior alta y retraída lateralmente. Asimetría de manos con cortedad de falange distal de pulgar izquierdo, cúbito valgo.

# Síndrome FG con déficit de GH

Fernando de la Vega Jiménez
Madrid

Paciente de 9 meses con estacionamiento ponderoestatural desde los 3 meses de vida.

**Antecedentes familiares:** Padres consanguíneos (primos segundos). Tallas familiares altas. Acondroplasia y anemia aplásica en rama paterna.

**Antecedentes personales:** Embarazo, parto y período neonatal normales. PRN: 3.250 g (P75). TRN: 50 cm (P50). PCRN: 37 cm (P90-97). Estacionamiento ponderal y estatural desde introducción de fórmula adaptada. Muy estreñido. Hipotonía muscular generalizada, en tratamiento con estimulación.

**Exploración física en la primera consulta:** Peso: 6.450 g (inferior a P3). Talla: 62,5 cm (inferior a P3). P. cefálico: 48 cm (superior a P97).

BEG, macrocefalia y tórax corto. Hipotonía generalizada, moderada cifosis dorsal. Hipertelorismo con ojos en sol poniente, facies hipomímica, raíz nasal y ojos hundidos, frente alta y ancha con implantación alta del pelo. Arcos supraciliares prominentes. Fontanela normotensa 2 x 3 cm. Clinobraquidactilia de los quintos dedos de las manos. Paladar ojival, filtrum largo, labios gruesos. A.C.: Soplo sistólico I/VI en BEI. Resto normal.

**Exploraciones complementarias:** Estudios de función tiroidea, metabolismos fosfocálcico y de hierro, cariotipo y ecografía abdominal normales.

Radiografía de muñeca: E.C.: 22 meses. E.O.: 12 meses. IGF-1 (72 ng/ml) y BP3 (0,7 ng/ml) bajas. Control de IGF-1 (43 ng/ml) y BP3 (1,8 ng/ml) baja y normal, respectivamente. RMN (15 meses): Macrocefalia por hidrocefalia benigna del lactante e hipoplasia hipofisaria.

**Evolución:** Se inició tratamiento con GH a los 2 años y 4 meses, observándose un aumento de la velocidad de crecimiento y mejoría de la hipotonía muscular.

**Comentarios:** El estancamiento de la curva ponderoestatural desde los 3 meses de vida y la evolución posterior es compatible con un déficit de GH; además, encontramos alteraciones fenotípicas de síndrome FG. La RMN mostró cierto grado de hipoplasia hipofisaria, y la respuesta al tratamiento con GH está siendo satisfactoria tanto en la evolución de la talla como en lo que se refiere a la hipotonía, lo cual confirma la nula eficacia de la hormona durante la vida intrauterina y su gran influencia a partir del sexto mes.

Durante el estudio nació su hermano, con características fenotípicas y patrón de crecimiento casi idéntico al del caso que presentamos.

# Déficit genético de hormona de crecimiento

Manuela Buño Soto
Madrid

**Motivo de consulta:** Paciente de 2 años de edad, que presenta hipocrecimiento desde los 3 meses de vida.

**Antecedentes familiares:** Padre de 32 años, sano, talla 185 cm y desarrollo puberal normal. Madre de 30 años, sana, talla 157,2 cm y menarquia a los 12 años. Hermano de 8 años sano, con talla normal. Existe consanguinidad: las abuelas de ambos padres son primas segundas. Sin antecedentes de endocrinopatías en la familia, ni tallas extremas.

**Antecedentes personales:** Embarazo controlado, de curso normal. Parto a término, cefálico, eutócico. Peso RN: 3.710 g. Longitud RN: 48 cm. En el período neonatal presentó ictericia al cuarto día de vida; sin crisis de hipoglucemia. Desarrollo psicomotor normal. Enfermedades anteriores sin interés.

**Examen físico:** Edad cronológica, 2 años. Talla: 66,8 cm (–6,6 DE). Peso: 7 kg (–3,68 DE, P10-25 para la edad-talla). Índice de masa corporal (IMC): 15,69 (–0,7 DE). Perímetro cefálico: 46,8 cm (P10). Buen estado general, normocoloración de piel y mucosas. Facies de muñeca, frente olímpica, dolicocefalia, acúmulo de grasa de predominio troncular, en abdomen, caderas y parte superior de muslos. Genitales externos femeninos normales, desarrollo puberal estadio I de Tanner. Resto de la exploración física sin hallazgos patológicos.

**Pruebas complementarias:** Hemograma y bioquímica general normales.

*Estudios hormonales:* Función tiroidea normal. Tests de estimulación de GH: Test de clonidina: GH basal inferior a 0,5 ng/ml. GH pico inferior a 0,5 ng/ml. Test de GHRH: GH basal inferior a 0,5 ng/ml. GH pico inferior a 0,5 ng/ml. IGF-I: 6,8 ng/ml (VN 265 + 17,2). IGFBP-3: 0,2 mg/l (VN 3,2 + 0,1). GHPB normal.

*Cariotipo:* Femenino normal (46XX).

*Estudio radiográfico:* Radiografía lateral de cráneo normal. Mapa óseo normal. Radiografía de mano-muñeca izquierda: edad ósea de 15 meses para una edad cronológica de 3 años (Greülich-Pyle).

*Estudio del ADN genómico* mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), demuestra la existencia de una deleción de un tamaño de 7 kb en homocigosis del gen GH1.

**Evolución y tratamiento:** Se instaura tratamiento con GH biosintética a razón de 0,75 UI/kg/semana, en 6-7 dosis a la semana por vía subcutánea. Los datos auxológicos al inicio de la terapia son los siguientes: Edad cronológica, 2 años y 2 meses; talla, 69,9 cm (–6,1 DE); peso, 7,7 kg (–3,1 DE); IMC, 15,7 (–0,7 DE); velocidad de crecimiento (VC), 7 cm/año (–3,33 DE). La evolución clínica ha sido muy favorable, con un incremento marcado del ritmo de crecimiento, siendo su VC tras el primer año de 17,7 cm, lo que supone +10,1 DE por encima de la media. El incremento de la VC se mantiene hasta el momento actual, tras 7 años de tratamiento continuado, a los 9 años y 2 meses de edad cronológica, presentando una talla de 141,5 cm (+1,81 DE) y una VC de 7,88 cm/año (+3,37 DE). La producción de anticuerpos anti-GH no ha generado detención del crecimiento.

# Hipocrecimiento de causa genética

Marcia Francis Centeno
Madrid

**Caso 1**

Niña de 3 años y 3 meses que consulta por talla baja.

**Antecedentes personales:** Primogénita de padres no consanguíneos. Embarazo: CIR. Parto a término, LA teñido. APGAR 10/10. PRN: 2.310 g (P < 3); TRN: 45 cm (P < 3); PC: 29 (P < 3). Luxación congénita de caderas.

**Anamnesis por aparatos:** G.I.: Probable enfermedad celíaca (anticuerpos antigliadina positivos, biopsia intestinal: atrofia subtotal de vellosidades). Neurológico: Retraso psicomotor. Escolarización con apoyo.

**Antecedentes familiares:** Padre de 30 años. Talla, 156,5 cm. Estirón puberal normal. Tallas familiares bajas. Madre de 29 años. G-A-V: 1-0-1. Talla, 156 cm. Menarquia: 12 años. Tallas familiares bajas.

**Exploración física:** P: 8.300 g (P < 3); T: 79,8 cm (P < 3); PC: 40 cm (P < 3). B.E.G. escaso panículo adiposo. Masas musculares fláccidas. Microcefalia, cara de muñeca, frente amplia, epicantus, retromicrognatia, paladar ojival. Voz chillona. Orejas de implantación baja. Manos pequeñas, dedos cortos, clinobraquidactilia del quinto dedo en ambas manos. Mamilas separadas. Genu valgo.

**Exploraciones complementarias:** *Cariotipo:* 46XX.

*Radiografía:* Muñeca: EO retrasada 2 años. Esqueleto: microcránea con suturas normales. Clinodactilia del quinto dedo de ambas manos.

IGF-1: 180 ng/ml. BP3: 3,7 mcg/ml.

Test de GRF: GH (0'), 1 ng/ml; (30'), 6 ng/ml; (60'), 3 ng/ml; (90'), 1 ng/ml.

TSH: 3,83 mcUI/ml. $T_4L$: 1,02 ng/dl.

Receptor de GH (GHBP): Mutación Arg161Cys.

Estudio de mutación en padres: Madre +.

Test de generación de somatomedinas: Pendiente.

**Caso 2**

Niña de 2 años y 7 meses que consulta por talla baja.

**Antecedentes personales:** Primogénita de padres no consanguíneos. Embarazo normal. Parto: Cesárea por podálica. SAM. APGAR 7/9. PRN: 3.100 g (P50); TRN: 48 cm (P50).

**Anamnesis por aparatos:** Neurológico: Crisis convulsivas febriles. Estatus convulsivo a los 7 años. Retraso psicomotor. Escolarización con apoyo.

**Antecedentes familiares:** Padre: Talla, 152 cm. Madre de 27 años. G-A-V: 1-0-1. Talla, 146 cm. Menarquia, 16 años. Tallas familiares bajas.

**Exploración física:** P: 7.850 g (P < 3); T: 79,5 cm (P < 3). B.E.G. Panículo adiposo ausente, masas musculares fláccidas. Palidez cutánea mucosa. Facies triangular, nariz respingona, puente nasal aplanado, fosas antevertidas. Hipertelorismo. Filtrum corto, labios gruesos, paladar ojival. Orejas de implantación baja, separadas. Manos y pies angostos, dedos hipermóviles. Primer dedo grueso en ambas manos y pies.

**Exploraciones complementarias:** *Cariotipo:* 46XX.

*Radiografía:* Muñeca: EO retrasada 1 año. Esqueleto: Manos pequeñas. Epífisis en cono de la falange media de quintos dedos de manos. Ensanchamiento y acortamiento de las falanges distales de los primeros dedos de pies, acortamiento de metatarsianos. Cuerpos vertebrales altos y poco planos. Huesos gráciles.

*Ac. antidiaglina:* Negativos.

*Densitometría ósea:* En el límite inferior de la normalidad.

IGF-1: 135 ng/ml. BP3: 2,2 mcg/ml.

Determinación de GH con propanolol-ejercicio: Pico, 12 ng/ml.

Determinación de GH-H. insulínica: Pico, 7 ng/ml.

Secreción nocturna de GH integrada: 8,88.

Test de GRF: GH (0'), 2 ng/ml; (30'), 12 ng/ml; somat. c, 0,3 U/ml.

TSH: 2,7 mcUI/ml. $T_4$ total: 93,2 nmol/l.

Receptor de GH (GHBP): Mutación Arg161Cys.

Estudio de mutación en padres: Padre +.

Test de generación de somatomedinas: Pendiente.

# Identificación de una mutación en el receptor de GH en el síndrome de Costello

Castro L, Barreiro J. Quintela C, Fernando D. Loidi L. Pombo M.
Santiago de Compostela

**Introducción:** Desde que Costello describió, en 1977, dos casos de un síndrome con retardo mental y de crecimiento asociados a una apariencia física característica, han sido publicados periódicamente algunos nuevos casos.

El síndrome comprende un retardo de crecimiento postnatal y hallazgos craneofaciales tales como epicanto, puente nasal deprimido, lóbulos auriculares aumentados y otros. Generalmente, se asocia a papiloma verrucoso perinasal y/o en otras localizaciones perimucosas, así como también a manifestaciones dermatológicas tales como pliegues profundos en manos y pies.

En muchos casos parece tener un trasfondo genético-metabólico importante.

**Paciente:** Nosostros describimos a una niña de 6 años de edad con síndrome de Costello que presenta hallazgos bioquímicos de resistencia a la hormona de crecimiento (GH). Decidimos estudiar el receptor de GH (GHR) desde una aproximación molecular. Por tanto, realizamos PCR de los diferentes exones usando cebadores específicos y DNA extraído de linfocitos periféricos. Posteriormente, se estudió el patrón de SSCP (Polimorfismo Conformacional de Cadena Simple) de los fragmentos amplificados y secuenciamos el fragmento que presentó un patrón de migración anómalo.

**Resultados:** Determinamos la existencia de una mutación R211H en el exón 7 que previamente ha sido descrito en la literatura asociado a talla baja idiopática.

**Conclusiones:** Es la primera vez que un posible origen molecular es descrito en relación al fallo de crecimiento en el síndrome de Costello.

# Déficit de GH tipo IA

Carmen Bueno Ibáñez
Zaragoza

Niña de 7 meses remitida por su pediatra a nuestro servicio de endocrinología para estudio de baja talla.

**Antecedentes familiares:** Talla del padre: 180,4 cm. Talla de la madre: 154,1 cm. M: 13. TH: 160,7.

**Antecedentes personales:** Embarazo normal. Parto: 40 semanas, vaginal, eutócico. PRN: 3.300 g. T: 45 cm. PC: 35. Apgar 7/8.

**Antecedentes patológicos:** Ingresada a las 48 horas de vida por bacteriemia. Ductus permeable.

**Exploración física:** P: 6.320 g. T: 60 cm. PC: 43,5. Grasa: 10,4/8,2. BEG. Normohidratada, normocoloreada. Bien nutrida. Adiposidad especialmente en raíz de los miembros. Macrocefalia relativa. Frente prominente. Facies de muñeca con escaso desarrollo de huesos propios. Manos y pies pequeños. ACP: Soplo sistólico III/VI. Genitales femeninos infantiles normales.

**Exámenes complementarios:** Bioquímica general: Glucemia, 54 mg/dl. Control, 67. Resto normal. Ac. antigliadina IgA, 1 UA, IgG, 6 UA. Ac. antiendomisio negativo. H. tiroideas: $T_3$, 154 ng/100 ml; $T_4$, 9,1 Ug/100 ml; $T_4L$, 9,5 Ug/100 ml; TSH, 4,22 UI/ml. Estradiol, 1 pg/ml. Progesterona, 1,63 ng/ml. Test LHRH: LH de 0,28 a 4,84 mU/ml; FSH de 4,42 a 7,63 mU/ml. Prolactina: 1,96 ng/ml. Cortisol: 25,24 mcg/%. ACTH: 110 pg/ml. IGF-I: 60 ng/ml. Control: 0 ng/ml. IGFBP-3: 0,44 mcg/ml. Control: 0,35 mcg/ml. Test de ornitina: GH de 0,03 a 0,10 ng/ml. Test GRF: GH de 0,43 a 0,25 ng/ml. Radiografías: de cráneo, sin hallazgos valorables; de mano, EO 0-3 meses; EC 7 meses. Estudio ADN pendiente de resultados. Estudio anticuerpos anti-hGH pendiente de resultados.

**Evolución:** La velocidad de crecimiento espontánea durante los nueve primeros meses de vida es de 6,8 cm/año.

Ante la sospecha de que el déficit de GH sea del tipo IA, se inicia tratamiento urgentemente a los nueve meses de edad (P: 6.600 g. T: 61,5 cm) con hGH a dosis de 0,5 U/kg/semana para mejorar fenotipo y evitar la producción masiva de anticuerpos anti-GH.

Tras un mes de tratamiento, la talla es de 62,4 cm y el peso de 6.850 g. Estamos pendientes de estudio genético.

# Hipopituitarismo secundario a hipoxemia perinatal

Raquel Casado Casuso
Asturias

Varón de 6 años que consulta por micropene. Es remitido desde cirugía infantil tras intervención quirúrgica por criptorquidia bilateral.

**Antecedentes familiares:** Padres sanos (talla diana: 164 cm), gestación de 42 semanas, parto por cesárea por hipoxia perinatal, con puntuación baja en el test de Apgar.

**Antecedentes personales:** Se apreció un retraso psicomotor leve-moderado. En ese momento, el niño talla 110 cm (–1,04 DE) y pesa 22 kg (+0,3 DE), llamando la atención su escroto hipoplásico, conteniendo 2 testes de 1 ml, y un pene de 2 cm de longitud. Edad ósea de 3 años. El test de estímulo con LHRH muestra una respuesta inferior a 1 U/l de ambas gonadotropinas.

**Exploraciones complementarias:** Cariotipo: 46XY. Se indicó tratamiento con HCG (6.000 UI en total) y dihidrotestosterona tópica. En las sucesivas consultas se objetiva una velocidad de crecimento lenta: 4,2-4,6-5 cm/año. A los 9 años se realiza test múltiple hipofisario, con los siguientes valores máximos: FSH: < 0,9 U/l; LH: < 0,9 U/l; GH: 0,7 U/l; TSH: 28 mU/l; $T_4$ basal: 0,27 ng/dl.

**Evolución:** Se inicia tratamiento con levotiroxina (100 mcg/día). Durante la etapa prepuberal (13 años) recibe algunas dosis de enantato de testosterona intramuscular (100 mg/mes) tras lo cual se observa una fuerte maduración ósea. Durante estos años, la velocidad de crecimiento persiste enlentecida: 4,08 cm/año (–1,9 DE) entre los 10 y 11 años; 3,6 cm/año (–3,5 DE) entre los 11 y 12, y 3,7 cm/año (–2,8 DE) entre los 12 y 13. A los 13 años (después de dos solicitudes) se inicia tratamiento con GH, con buena respuesta clínica; 6 meses después crece a 8,1 cm/año, talla 151 cm (–2,3 DE) y pesa 47,600 kg (–0,4 DE), habiendo mejorado notablemente su aspecto físico y sus proporciones corporales. Mantiene su hipogonadismo clínico (testes de 1 ml, pene de 4 cm) y recibe tratamiento con levotiroxina y GH manteniendo valores de $T_4$, $T_3$, IGF-1, IGFBP-3 normales.

# RELACIÓN DE CASOS CLÍNICOS 3

# Hipocrecimiento pre y postnatal: cromosoma 6 en anillo

Ana María Moreno Vázquez
Cádiz

**Introducción:** El cromosoma 6 en anillo es una cromosomopatía muy rara, existiendo sólo 22 casos descritos en la literatura. Se aprecia una cierta variabilidad fenotípica, aunque coexisten una serie de anomalías comunes, entre las que destaca el hipocrecimiento.

Hay muy pocos diagnosticados de forma prenatal, tres incluyendo el que presentamos a continuación:

Recién nacida pretérmino (36 semanas) BPEG con cuadro polimalformativo importante.

**Antecedentes familiares:** Padre y madre no consanguíneos, con cariotipos normales, viven sanos. Hermana de 17 meses vive sana.

**Antecedentes personales:** Fruto de segunda gestación que cursó con polihidramnios y retraso del crecimiento intrauterino, por lo que se realizó amniocentesis a las 32 semanas, detectándose en el estudio citogenético un mosaicismo con doble línea celular de monosomía del 6, mayoritaria, y cromosoma 6 en anillo.

**Estudio cromosómico postnatal:** Es realizado en 50 mitosis, demostrando en 46 un cromosoma 6 en anillo con puntos de ruptura terminales en p25 y q27, dos mitosis con monosomía del 6 y otras dos con doble cromosoma 6 en anillo.

**Descripción del cuadro plurimalformativo:** *Somatometría:* Al nacimiento, el peso (2.000 g) y la longitud (40 cm) estaban por debajo del P10 para su edad gestacional. El perímetro craneal fue de 28 cm (< P3).

A los doce meses se observa un retraso estaturoponderal aún más marcado, con un peso de 3.400 g y una longitud de 54 cm (–7,4 DE), ambos < P1, y un perímetro craneal de 34 cm (< P3).

*Dismorfia craneofacial:* Se observa microcefalia, hipertelorismo y epicantus bilateral, ojos en inclinación antimongoloide, raíz nasal ancha con puente hundido y narinas antevertidas, orejas de implantación baja, micrognatia, filtrum largo, fisura velopalatina y cuello corto con baja implantación del cabello.

*Examen oftalmológico:* Disgenesia iridocorneal bilateral, con opacidad corneal, hipoplasia de iris y embriotoxón posterior. Se aprecia también nistagmus de fijación. La tonometría ocular ha sido normal en los controles realizados hasta el momento.

*Extremidades:* Surco simiano bilateral y pulgares con tendencia a la retroflexión.

*Genitales:* Femeninos, apreciándose fístula rectovulvar con atresia anal, que fue corregida quirúrgicamente al segundo mes.

*Radiografía de tórax:* Rotoescoliosis y múltiples malformaciones costales y vertebrales.

*Ecocardiografía:* Ductus arteriosus persistente y estenosis pulmonar periférica.

*Ecografía abdominal:* Centralización hepática y riñón en herradura con hipoplasia y ectopia del riñón izquierdo.

*CUMS:* Ectopia renal cruzada y reflujo vesicoureteral grado III derecho y grado IV izquierdo, que ha sido intervenido al año de vida.

*Neurológico:* En el período neonatal se apreciaba hipotonía axial y movilidad disminuida. Actualmente, al año de edad, presenta un importante retraso global del desarrollo psicomotor. La ecografía transfontanelar y la RMN cerebral sólo han puesto en evidencia una agenesia parcial del cuerpo calloso.

**Comentarios:** El cuadro polimalformativo observado coincide con los casos descritos anteriormente en diversas anomalías comunes características, entre las que destaca el hipocrecimiento pre y postnatal, aunque no tan marcado como en nuestra paciente.

La variabilidad fenotípica parece depender de la cantidad de material genético delecionado y del grado de mosaicismo.

# Síndrome de Noonan

Cristina Esteve Cornejo
Pamplona

Niña de 11 años y 11 meses que acude a consulta de endocrinología pediátrica por presentar talla baja. Diagnosticada de cardiopatía congénita (persistencia del conducto arterioso, CIA y estenosis pulmonar). Hipotiroidismo transitorio tratado hasta los 5 años. Desarrollo ponderoestatural por debajo del P25. No menarquia. Hiporexia. No tratamiento analgésico ni antiinflamatorio.

**Exploración física:** Peso: 29 kg (P3-10). Talla: 135,5 cm (P < 3). Talla sentada: 73 cm (–2 DE). Longitud de las piernas: 62,5 cm (–2 DE).

Pelo ralo de implantación baja. Ptosis palpebral bilateral invertida. Paladar ojival. Retromicrognatia. Maloclusión, dientes mal alineados. Orejas de implantación baja. Hiperelasticidad articular e hiperlaxitud cutánea. Cuello alado. Pectus excavatum. Cicatriz queloide de toracotomía. Nevus pigmentados de predominio troncular. Hematomas en extremidades. Tanner M1 A1 P1. Pies planos.

**Exploraciones complementarias:** Glucosa, 86 mg/dl (80-110); insulina, 7,0 UI/l (5-25); IGF-I, 97,00 ng/ml (82-530) (–2/–3 DE); IGFBP-3, 4,20 mg/l (1,8-5,0) (M + 1 DE); TSH, 2,43 mcU/ml (0,38-6); $T_4$ libre, 17,20 pmol/l (11-20).

El recuento de las tres series hematológicas fue normal. TP, 13 seg (88 %); TTPA prolongado (relación 1,5); fibrinógeno y dímero D normales, anticoagulante lúpico negativo, factores VIII: 88 %, XI: 44 % y XII: 50 % (VN 60-120 %). Función plaquetar: Tiempo de hemorragia, 9,5 min; tiempo de obturación mediante sistema PFA, Col/Epi > 300 s y Col/ADP > 300 s (N < 120 s).

**Radiografía carpo izquierdo:** (Greunlich-Pyle). Edad ósea de 11 años con una desviación estándar de 12 meses. Signos de desmineralización ósea generalizada. Aparente subluxación en la primera línea del carpo.

*Cariotipo:* 46XX. *Psicometría:* WISC-R: CI: 70.

**Juicio clínico:** Síndrome de Noonan. Cardiopatía congénita compleja intervenida. Alteración de hemostasia primaria y coagulación.

# Déficit aislado de GH asociado a talla alta familiar

Concepción Fernández Ramos
Bilbao

Niña de 3 años remitida por hipocrecimiento. Estudiada en otro centro a los 9 meses por sospecha de displasia ósea o mucopolisacaridosis descartándose ambas. A los 5 meses de edad tenía una talla en un percentil 25-50 y a los 26 meses en –2 DE.

**Antecedentes familiares:** Padre: 181 cm, tuvo una pubertad media normal. Madre: 168 cm, tuvo la menarquia a los 15 años.

**Antecedentes personales:** Embarazo y parto normales. Peso: 3.100 g. Talla: 49 cm. El desarrollo psicomotor fue normal.

**Exploración:** Peso: 12.700 g (P10-25). Talla: 84,5 cm (–3 DE). Armónica, obesidad troncular, frente abombada con raíz nasal hundida. Resto normal.

**Exámenes complementarios de interés:** Edad ósea (a los 3 años de EC): 1 y 9/12, somatomedina C: < 31 ng/ml. GH basal: 1,2 mcU/ml, pico máximo tras clonidina: 1,7 mcU/ml y tras hipoglucemia insulínica: 0,9 mcU/ml. Cariotipo: 46XX. TAC craneal: Visualización del tallo hipofisario con falta de identificación de la adenohipófisis.

**Evolución:** Se inicia tratamiento sustitutivo con GH, siendo la velocidad de crecimiento (VC) el primer año de 16,3 cm/año, situándose en el tercer año de tratamiento en un P90 de talla. En ese momento, a petición de los padres, se suspende el tratamiento, siendo la VC de 0,5 cm en un año, y la somatomedina C: < 24 ng/ml. Se inicia de nuevo tratamiento, con una edad ósea correspondiente con la edad cronológica, encontrándose la somatomedina C en cifras normales para su edad.

# Síndrome de Maestre de S. Juan

Yolanda Tabuenca Guitart
Zaragoza

Paciente de 23 8/12 controlado desde el período neonatal por microgenitalismo.

**Antecedentes familiares:** Embarazo y parto normales. No anoxia. PRN: 3.250 g. T: 50 cm. Entre los antecedentes familiares cabe destacar hiposmia en la madre, que mejora en el embarazo y la menstruación, así como hiposmia en abuela materna. No antecedentes de anomalías genitales. Talla del padre: 164 cm. Talla de la madre: 155 cm. TH: 166 cm.

**Antecedentes personales:** A la edad de 4 meses, con P: 7.430 g, T: 64 cm y PC: 42, presentaba BEG y obesidad generalizada con predominio de cintura pelviana. Neurológico normal. No sindactilias. Genitales: Pene disminuido en longitud y diámetro (1,5 x 1,8 cm), semienterrado en tejido graso subcutáneo. Prepucio estrecho. Escroto hipoplásico, no pigmentado. No se palpan gónadas en bolsas escrotales ni en conductos inguinales. Se le realiza laparotomía exploradora, objetivándose dos gónadas de 3 x 3 por debajo, a cada lado del pubis. No se encuentran formaciones genitales femeninas. En el estudio AP no se observan túbulos seminíferos. Los testes son atróficos, con una marcada disminución del número de espermatogonias. Fibrosis moderada.

**Tratamiento:** Se instauró tratamiento con gonadotrofinas sin conseguir descenso de los testículos a bolsas, por lo que se le practicó orquidopexia bilateral a los 15 meses.

El cariotipo fue XY, los estudios hormonales de GH, suprarrenales y tiroideas fueron normales. Se descartó un fallo en los receptores de la DHT por medio de un test de retención de nitrógeno.

Se realizan controles sucesivos de talla, manteniéndose en P10-P25, y tamaño peneano inferior a –2 DE respecto a la población normal.

A los 7 años se inicia tratamiento con testosterona tópica, mejorando el tamaño peneano. Tiene buena escolaridad y refiere anosmia.

Las cifras de gonadotrofinas y esteroides gonadales se mantuvieron en los límites prepuberales. La respuesta de las gonadotropinas a la estimulación con GnRH estaba amortiguada.

Cuando llegó a la edad puberal llamaba la atención la falta de desarrollo sexual. La prueba de estimulación con LHRH mostraba una elevación nula de LH y FSH (LH de 0 a 0 mU/ml, FSH de 0,56 a 0,57).

Había falta de elevación de los esteroides gonadales (testosterona y estradiol) una vez que la edad ósea alcanzó la edad puberal. La secreción nocturna de gonadotrofinas estaba muy disminuida.

A la edad de 13 años la talla era de 145,9, pubes 1, axilas (–), pene de 3,3 x 5 y la EO de 12,3-12,6 con un PC de 171-173. Comenzó tratamiento con testosterona depot y a los 6 meses la talla era de 151,8; pubes 3, axilas 2; pene 6 x 6 y testes de 0,5 cc. A los 14 años la talla era de 156,1 y la EO se había adelantado y el PC había disminuido. Se fueron realizando controles sucesivos. A la edad de 22 4/12 tenía una talla de 166,5, adulto con un pene de 9 x 8.

En la RMN practicada no se observaban con nitidez los bulbos olfatorios y los surcos olfatorios eran poco definidos.

# Talla baja severa asociada a S. de Klippel-Feil

Francisca Yagüe Torcal
Palma de Mallorca

Acude a consultas externas de endocrinología infantil de nuestro hospital niña de 8 años y 7 meses remitida por su pediatra para estudio de talla baja.

**Antecedentes familiares:** Madre de 38 años, diabética insulinodependiente desde los 24 años. GAV: 3-2-1. Embarazo y parto actual eutócicos. PN: 2.050 g. Ingresada durante 2 meses en incubadora para alimentación por sonda nasogástrica. Desarrollo psicomotor: retraso evidente, poco comunicativa. Deambulación a los 18 meses.

**Exploración física:** Peso: 14.500 g (P < 3). Talla: 109,9 cm (P < 3). Hipocrecimiento armónico. Desnutrición importante, con disminución de masa muscular en los muslos. Prepuberal. Facies peculiar, triangular, alargada, boca grande, prognatismo. Cuello corto, ligero pterigium colli. Pelo de implantación baja. Mala implantación dental (6 dientes definitivos). Ojos normales. Narinas prominentes. Auscultación cardíaca: Soplo pansistólico III-IV/VI rugoso con irradiación a foco pulmonar. Frémito. Pulsos simétricos y presentes. AR: Normal. Abdomen: No masas ni visceromegalias. Clítoris hipertrófico. Escoliosis dorsal alta de convexidad derecha. Cartílagos costales prominentes. Pulgar mano derecha monofalángico.

**Pruebas complementarias:** Hematimetría: Normal. Bioquímica sanguínea: Normal. Cariotipo: 46XX. Test de estimulación de GH: Normales. ICA: Negativo. Edad ósea: Normal. Radiografía de tórax: Cardiomegalia con aumento de ventrículo izquierdo y aumento de la circulación pulmonar. Ecocardiografía: CIV perimembranosa de septo de entrada. CIV muscular y estenosis pulmonar valvular. Serie esquelética: Fusión de las vértebras cervicales I-II y V-VI, hemivértebras a nivel cervicodorsal 6 años y 8 meses. Escoliosis dorsal. Primer metacarpiano más corto. Microcefalia (microcrania) con aumento de impresiones digitiformes. Silla turca pequeña. Protrusión mandibular. Ecografía renal: Normal. TAC peñasco, oído interno y craneal: Normal. Edad ósea: Corresponde a la edad. Audiometría y potenciales evocados: Normal. Estudio oftalmológico: Normal. Test psicológico (realizado a los 9 años y 6 meses): Edad de 6 años y 8 meses. CI: Manipulativo, 55.

**Evolución:** La paciente fue remitida a nuestro servicio para estudio de talla baja. En un principio, y dada la severidad de la afectación cardíaca, se pensó que mejoraría tras la cirugía correctora. Se realizó intervención quirúrgica reparadora con cierre de ambas CIV, sin alterarse la curva de talla siempre mantenida por debajo de P3. Menarquia a los 14 años. Catalogada de síndrome de Klippel-Feil, se prescribió corsé ortopédico para su escoliosis. La talla baja es, evidentemente, un síntoma más incluido en su síndrome de Klippel-Feil.

# Evolución de un niño con diabetes insípida

Raquel Monné Gelonch
Barcelona

Niño que a los 8 años se remite a consultas externas de endocrinología pediátrica por cuadro de poliuria de 15 días de evolución, refiere pérdida de peso de 2 kg. Ingresa para estudio.

**Antecedentes familiares:** Abuelo materno: Litiasis renal, HTA, DM. Talla del padre: 173 cm. Talla de la madre: 159 cm. Talla diana: 172,5 cm.

**Antecedentes personales:** Sin interés.

**Exploración física** (al ingreso): Talla: 129 cm (P75). Peso: 32,5 kg (P90-97). Resto, normal.

**Evolución y pruebas complementarias:** Analítica general y ionograma en sangre y orina normales (Osm orina, 176 mOsm/l). Test de restricción hídrica: Concentra bien (Osm orina, 611). Sigue control en consultas externas. Persiste cuadro de poliuria y polidipsia. A los 15 días se decide reingreso: Test de «minurin»: Osm en orina después de dieta seca: 300-400. Se administra posteriormente «minurin» nasal (10 mcg): Osm orina, 700-900 mOsm/l. RMN: No se visualiza neurohipófisis. No tumoración.

**Diagnóstico:** Diabetes insípida idiopática.

**Tratamiento:** Minurin, 0,05 mg/12 horas nasal.

**Control ambulatorio:** A los 9 años y 6 meses enlentecimiento de la velocidad de crecimiento: pasa del percentil 50-75 al P10-25. Exploración física normal. Estadio de desarrollo infantil. Edad ósea: Mínimo retraso. Estudio hormonal: IGF-1: 58 ng/ml. IGFBP-3: 1,5 ng/ml. Test de estimulación hipoglucemia insulínica: Pico GH, 2,5. Prolactina: 8,1 ng/ml (normal). H. tiroideas: $T_4$, 7,2 mcg/dl; TSH, 2,7 mUI/ml (normal). HCG y alfafetoproteína plasmática y en LCR negativa. RMN persiste ausencia de neurohipófisis y adenohipófisis normal.

**Orientación diagnóstica:** Déficit de GH. Diabetes insípida.

**Evolución:** Ante el déficit hormonal múltiple (GH y ADH) se sospecha la posibilidad de tumor hipofisario y se decide esperar 2 años a iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. Inicia tratamiento con GH a los 12 años. Crecimiento el primer año de 7,3 cm/año. Desarrollo puberal normal.

La edad ósea sigue retrasada (1 año respecto a la edad cronológica). RMN repetidas normales.

# Enlentecimiento del ritmo de crecimiento secundario a una importante pérdida de peso

Amaia Vela Desojo
Bilbao

Niña controlada desde los 4 años y medio de edad en consultas externas de endocrinología infantil, inicialmente por obesidad.

**Antecedentes personales:** Embarazo aparentemente normal, presentación de nalgas. Resto sin interés, salvo desarrollo psicomotor retrasado: Marcha a partir del año y medio y palabras sueltas a los 4 años de edad.

**Antecedentes familiares:** Padres y abuelos obesos. Medio socioambiental desfavorable.

**Exploración física:** Peso: 57,7 kg (muy superior a P97). Talla: 103,7 (P25-P50). Peso 351 % de su peso ideal. Resto de la exploración sin hallazgos. Prepuberal.

**Exploraciones complementarias:** Normales, salvo triglicéridos aumentados y edad ósea aumentada en 4 años.

**Evolución:** Ingresa en planta para observación, rehabilitación y dieta hipocalórica, con respuesta espectacular al tratamiento, por lo que es dada de alta. Tras ser dada de alta se sigue el control en consultas externas, continuando con una buena respuesta. Durante todo este tiempo, ritmo de crecimiento adecuado. A los 2 años y medio de control, detección del crecimiento. Se confirma una dieta equilibrada sin déficit alguno. Maduración de edad ósea enlentecida desde el inicio de crecimiento inadecuado. Analítica general (hematimetría, bioquímica, serie férrica, anticuerpos antigliadina, hormonas tiroideas, cariotipo, etc., normales), estudio hormonal basal normal, GH tras estímulos normal. Exploración anodina.

A los 11 años y 8 meses inicio de ritmo de crecimiento adecuado. Estado puberal prepuberal.