

Avances en el conocimiento de la talla baja idiopática

Aurrerapausoak idiopatikoa den altuera eskasaren ezagueran

M. Hernández Rodríguez

Catedrático de Pediatría de la U.A.M.
Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital
Infantil Universitario del Niño Jesús.

Correspondencia M. Hernández,
Menéndez Pelayo 65, 28009 Madrid.
e-mail: m.hernandez@uam.es

INTRODUCCIÓN

A lo largo de las últimas décadas los estudios sobre crecimiento han alcanzado un amplio desarrollo, hasta el punto de que un capítulo que solamente atraía el interés de un grupo relativamente pequeño de clínicos e investigadores básicos ha pasado a ser uno de los temas estrella, en reuniones, congresos y simposios y arrastra tras de sí a profesionales y científicos de todo el mundo.

Varias causas han contribuido a despertar el interés por este problema, pero sin duda, la más importante ha sido la síntesis de hormona de crecimiento mediante la técnica del ADN recombinante. La disponibilidad ilimitada de GH biosintética permitió el tratamiento inmediato de todos los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento e iniciar proyectos de investigación y realizar ensayos clínicos transnacionales, que han contribuido decisivamente a un mejor conocimiento de la regulación del crecimiento. Entre ellos, cabe destacar los estudios moleculares, a través de los cuales se ha podido conocer mejor la estructura de la GH y su relación con las otras hormonas lactogénicas, la estructura del gen, los productos génicos, el procesamiento del ARNm y las modificaciones postraduccionales.

Estos nuevos conocimientos se han utilizado para el diagnóstico más preciso de algunas variedades etiológicas de deficiencia congénita de GH. Sin embargo, un elevado porcentaje de los niños que consultan por talla baja no muestran ninguna alteración patológica asociada y a la exploración no se encuentra ninguna causa a la que atribuir su hipocrecimiento. En estos casos se habla de talla baja idiopática, con lo que se expresa el desconocimiento de su etiología, y para diferenciarlos de los cuadros de hipocrecimiento patológicos se les ha denominado variantes normales de talla baja^(1,2).

DELIMITACIÓN CONCEPTUAL

Bajo la denominación de talla baja idiopática se incluyen todos aquellos niños con una talla por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) para la edad y sexo, que cumplan los siguientes criterios:

1. Talla normal al nacimiento.
2. Proporciones corporales normales.
3. Ausencia de enfermedad orgánica crónica, patología endocrina o trastornos psicoafectivos.
4. Nutrición adecuada.
5. *Tempoo* ritmo madurativo normal o lento.

Según que existan o no antecedentes familiares o retraso madurativo se han establecido cuatro subgrupos (Tabla I). En ella figuran los cuadros de talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y la pubertad, junto a las formas sin antecedentes familiares.

ETIOLOGÍA

Como su nombre indica, la talla baja idiopática no tiene una etiología conocida. Se supone que es la consecuencia de la alteración de uno o varios de los factores que regulan y condicionan el crecimiento y representaría la variación extrema del patrón de crecimiento normal, que en unos casos se traduciría por una talla definitiva baja inferior a -2DE de la media; en otras ocasiones, por un retraso madurativo con talla adulta normal, y otras veces por una combinación de ambos⁽³⁾. La frecuencia con que se encuentran casos familiares, sin un patrón de herencia definido, ha hecho que se considere un cuadro genético que se transmite, igual que la talla normal, como un carácter poligénico.

Recientemente se han hecho aportaciones importantes en relación con la etiología, que van a condicionar en el futuro la siste-

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Formas familiares	• Con pubertad normal (TBF) • Con retraso de la pubertad (RCCD)
Formas no familiares	• Con pubertad normal • Con retraso de la pubertad

mática de estudio, los criterios diagnósticos y la actitud terapéutica en algunos de estos pacientes.

En ausencia de una causa conocida, el hipocrecimiento se atribuyó a cambios en el perfil secretorio de la hormona de crecimiento, pero este hallazgo no ha podido demostrarse y no hay datos sólidos que apoyen la existencia de alteraciones de la secreción espontánea de la GH, ni de la respuesta secretora a los estímulos farmacológicos⁽⁴⁾. Por otra parte, el efecto sobre la talla final de los ensayos terapéuticos con hormona de crecimiento biosintética ha sido variable, si bien en algunos casos han logrado incrementar transitoriamente la velocidad de crecimiento y provocar cambios metabólicos similares a los observados en pacientes con deficiencia de GH⁽⁵⁾.

Los últimos años las investigaciones han ido en tres direcciones: la resistencia o insensibilidad a la hormona de crecimiento, la alteración de un gen situado en la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales (gen SHOX) o una situación de ineficacia de la GH.

La primera posibilidad que se ha considerado es que el retraso de crecimiento fuera debido a una resistencia parcial a la hormona de crecimiento, que reproduciría parcialmente y con menor gravedad el síndrome de resistencia a la GH descrito por Laron en 1966, que es debido a una deficiencia del receptor de la GH, codificado por un gen situado en la posición proximal del brazo corto del cromosoma 5 (5p13.1-p12)⁽⁶⁾. Se trata de un gen constituido por 10 exones, de los cuales los exones 3-7 codifi-

can la porción extracelular, el exón 8 la porción transmembrana y los exones 9 y 10 la parte intracelular del receptor.

Hoy se sabe que la porción o dominio extracelular, forma un homodímero con la molécula de GH, y esta dimerización es imprescindible para que se produzca la unión al componente intracelular y la activación de una proteína del receptor, denominada JAK2, y se inicie el proceso de señalización intracelular, que finaliza con la traslocación de los factores de transcripción, principalmente proteínas de la familia STAT, al núcleo, donde se unen a elementos de respuesta específicos, activando o inhibiendo determinados genes⁽⁷⁾.

Una vez secuenciado el receptor, se pudo comprobar que la proteína transportadora de GH de alta afinidad (GHBP) era idéntica a la porción extracelular del receptor de GH, de forma que la medida de la concentración sérica de la GHBP permite estimar indirectamente el número de receptores de GH⁽⁸⁾.

Utilizando esta técnica, un estudio multicéntrico americano realizado en 511 pacientes con talla baja idiopática demostró que el 20% tenían unos niveles de GHBP inferior al percentil 3 de la población normal y en el 90% de ellos se situaban por debajo de la media. El estudio molecular del gen del receptor de la GH en 14 de estos pacientes con niveles bajos de GHBP y de IGF-I, mostró en cuatro una mutación en los exones que codifican la porción extracelular, demostrando por primera vez que un grupo de pacientes con talla baja idiopática tenía criterios bioquí-

micos y moleculares de insensibilidad parcial a la GH^(9, 10).

Estudios posteriores^(11, 12) han permitido detectar hasta 8 mutaciones distintas, en heterocigosis, en niños y familiares afectados de talla baja idiopática. En conjunto si los pacientes se seleccionan exclusivamente por la talla baja y los niveles normales de GH la frecuencia de la alteración del gen del receptor de la GH es baja aproximadamente del 2 al 5%⁽¹²⁾. En cambio, si se seleccionan personas con talla baja (inferior a -2DE), niveles bajos de GHBP o de IGF-I y velocidad de crecimiento inadecuada la frecuencia es mucho más alta, hasta del 30%⁽¹¹⁾.

El segundo hallazgo de interés ha sido la alteración del gen SHOX (*Short Stature Homeobox-Containing Gene*). Se trata de un gen localizado en el extremo de los brazos cortos de los cromosomas X e Y, en un segmento de DNA de 170 Kb situado en la región pseudoautosómica (PAR1). Está compuesto por 6 exones y, por dos tipos de procesamiento distintos, del transcrito primario se originan dos isoformas: SHOXa de 292 aminoácidos, que se encuentra en el cerebro, hipotálamo e hipófisis y SHOXb de 225 aminoácidos, que se expresa en el riñón fetal, músculo esquelético y fibroblastos de la médula ósea. En un paciente con talla baja, por debajo del percentil 3, se ha encontrado una mutación en el SHOX (sustitución de citosina por timina en el nucleótido 674) que estaba presente en otros familiares con talla baja, lo que abre una nueva posibilidad etiológica para algunos de estos pacientes⁽¹³⁾.

La última posibilidad investigada para aclarar las causas de la talla baja idiopática ha sido que existiera una hormona de crecimiento biológicamente inactiva. Esta hipótesis fue enunciada hace ya muchos años por Kowarski, pero su existencia se ha basado en criterios indirectos negativos: talla baja con niveles normales o elevados de GH, respuesta secretora normal de GH a los

estímulos farmacológicos y disminución de la concentración sérica de IGF-I e IGFBP-3. Solamente en algún caso se ha podido demostrar la existencia de modificación en el comportamiento bioquímico de la GH y en una ocasión se ha encontrado una mutación en el gen de la GH en un niño con talla baja idiopática⁽¹⁴⁾. Es posible que el resto de los pacientes que comparten con estos rasgos auxológicos y analíticos, más que una anomalía estructural de la GH tengan desequilibrios en la síntesis y aclaramiento del complejo de proteínas transportadoras de IGF-I que modifican su actividad, tal como ocurre en la insuficiencia renal.

CONSECUENCIAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

La demostración por Carlsson y cols.⁽⁹⁾ de que el 90% de niños que cumplían los criterios diagnósticos de talla baja idiopática tenían una concentración de GHBP sérica inferior a la media correspondiente para su edad y sexo y que en el 20% se situaba por debajo de -2DE, abre una nueva perspectiva en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, a los que ya no se puede seguir considerando un grupo homogéneo de variantes de la normalidad. Se trata claramente de un grupo heterogéneo en el cual existen algunos casos debidos a alteraciones moleculares del eje GH-IGFI, que forman parte del cuadro de insensibilidad o resistencia a la GH y pueden ser diagnosticados mediante las técnicas de estudio molecular de que disponemos en la actualidad⁽¹⁵⁾. A estos habría que añadir el pequeño número de pacientes con alteraciones del gen SHOX y probablemente otro reducido número de casos relacionados con alteraciones en la parte más distal del eje GH-IGFI, que englobaría resistencias verdaderas al IGF-I, por alteración del receptor, y dis-

balances en la síntesis de sus distintas proteínas transportadoras.

Estos hallazgos van a condicionar la actitud terapéutica en el futuro, ya que las normas propuestas por las comisiones de expertos se basan en ensayos terapéuticos con GH biosintética no controlados y de corta duración. En casi todos se observa un cambio en la velocidad de crecimiento, pero falta información sobre la talla final o esta es muy variable debido a que los estudios incluyen un número reducido de pacientes, sin criterios de selección homogéneos y sin grupo control, que comparan la talla final con la estimada a través de las técnicas de predicción de talla habituales, que en estos niños son muy poco fiables. Debido a estas limitaciones, de los datos publicados por distintos autores se puede concluir que el tratamiento no es eficaz o los resultados son tan modestos que no justifican un tratamiento largo y costoso^(5,16).

Sin embargo, en un estudio controlado, realizado recientemente⁽¹⁷⁾, los 8 niños con talla baja tratados alcanzaron una talla 7,5 cm superior a la del grupo control y resultados similares se han obtenido en un estudio más amplio⁽¹⁸⁾. Estos resultados son insuficientes para modificar la conducta terapéutica pero ponen de manifiesto la necesidad de realizar estudios de este tipo más rigurosos y con un número mayor de pacientes. En este sentido, el ensayo que está llevando a cabo el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos, en el que se incluye un grupo control tratado con placebo, permitirá contestar definitivamente a la pregunta de si se deben tratar o no estos niños⁽¹⁹⁾.

COMENTARIO FINAL

El conocimiento del mecanismo de acción de la hormona de crecimiento a nivel molecular, especialmente el papel modula-

dor de las proteínas transportadoras y de los receptores sobre el metabolismo y la bio-disponibilidad de la GH, ha ido haciendo más compleja la interpretación de las pruebas diagnósticas. Hoy ya no es suficiente para afirmar que un hipocrecimiento es dependiente o independiente de la hormona de crecimiento, la respuesta secretora a los estímulos farmacológicos, ni siquiera el perfil secretorio a lo largo de 24 horas. El crecimiento es un vector resultante de la cantidad y la calidad de la GH y de la capacidad de respuesta de las células sensibles, que depende, a su vez, de múltiples factores (nutrición, normalidad de los distintos sistemas orgánicos, estímulos psicosociales, etc.), que modulan su acción biológica, a través, sobre todo, de la regulación de la síntesis de las proteínas transportadoras, de los receptores y de los acontecimientos metabólicos que siguen a la unión de la hormona con el receptor. Por eso, es necesario definir, desde otra perspectiva, la deficiencia de GH, la secreción insuficiente y las situaciones de alteración cualitativa de la propia hormona.

Las indicaciones terapéuticas de la rhGH denominadas genéricamente «no convencionales» son objeto de una amplia investigación en el momento actual y situaciones, como la de los niños con talla baja sin deficiencia de hormona de crecimiento exigen una investigación más profunda para evitar que la presión social y la valoración precipitada de los resultados obtenidos a corto plazo, plantee problemas técnicos y éticos difíciles de resolver en la situación actual de disponibilidad ilimitada, pero no gratuita de la hormona.

Desde el punto de vista ético, el problema planteado es si un tratamiento farmacológico prolongado, molesto y caro debe utilizarse exclusivamente para curar o prevenir una enfermedad, como se ha venido haciendo tradicionalmente, o si estaría indicado también para incrementar el

estado de salud, mejorar el aspecto físico y/o el bienestar^(20, 21). En el caso de que la respuesta sea afirmativa habrá que decidir donde se pone el límite, para tratar o no tratar, puesto que la talla baja es un concepto relativo, que se define por comparación con el resto de la población. Por ejemplo, si se decidiera tratar a todos los niños que están por debajo del tercer percentil (P3) o del percentil 5 (P5) y fuera posible lograr que alcanzaran una talla final superior a la prevista, surgiría una nueva población de individuos bajos, distinta de la anterior y con una talla superior en términos absolutos, pero con los mismos problemas, ya que en estos casos no es la talla en sí misma la que causa morbilidad o desasosiego, sino que estos son el resultado de un prejuicio cultural que ha hecho de la estatura un factor de éxito profesional y social⁽²²⁾.

En el caso concreto de la talla baja idiopática, el camino es ir aclarando la etiología y reduciendo progresivamente el porcentaje de casos «idiopáticos». Para contribuir a lograr este objetivo es preciso ir incorporando a la práctica los nuevos conocimientos. De acuerdo con ellos, en los casos de talla claramente inferior a -2DE de la media para la edad, velocidad de crecimiento inferior al percentil 10 y predicción de talla que se separa de la talla diana hay que sospechar la posibilidad de una alteración de la regulación hormonal. En estos pacientes los niveles bajos de GHBP y/o IGF-I son sugestivos de alteraciones del receptor de la GH y está justificado el estudio molecular para establecer el diagnóstico etiológico. Si se confirma la presencia de una mutación sería difícil de justificar la abstención terapéutica y estaría indicado un ensayo de tratamiento con hormona de crecimiento y si se trata de un niño muy pró-

ximo a la pubertad o que ya la ha iniciado asociar análogos de la GnRH para prolongar y hacer más eficaz el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1966;**45**(suppl.2):64-66.
2. Smith DW. *Growth and its disorders*. Filadelfia: Saunders, 1977.
3. Garagorri JM, Moreno LA. Talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (eds). *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Ed. Barcelona: Doyma 2000; p. 247-264.
4. Pozo J, Argente J, Barrios V, González-Parra S, Muñoz MT, Hernández M. Growth hormone secretion in children with normal variants of short stature. *Horm Res* 1994;**41**:185-192.
5. Cowell CT. Non-growth hormone (GH) deficient short children. What role for GH? *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;**10**:257-260.
6. Laron Z, Blum W, Chatelain P, Ranke M, Rosenfeld R, Svage M, Underwood L. Classification of growth hormone insensitivity syndrome. *J Pediatr* 1993;**122**:241.
7. Carter-Su C, Schwartz J, Smit LS. Molecular mechanism of growth hormone action. *Annu Rev Physiol* 1996;**58**:187-207.
8. Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammonds RG, Collins C, Henzel WJ, Bamarad R, Waters M, Wood WI. Growth hormone receptor and serum binding protein: Purification, cloning and expression. *Nature* 1987;**330**:537-543.
9. Carlsson LMS, Attie KM, Compton PG, Vintangcol RV, Merimee TJ, and The National Cooperative Growth Study. Reduced concentration of serum growth hormone-binding protein in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;**78**:1325-1330.
10. Attie KM, Carlsson LMS, Rundle AC, Sherman BM, for the National Cooperative Growth Study. Evidence for partial hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. *J Pediatr* 1995;**127**:244-250.
11. Goddard AD, Dowd P, Chernauek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, Hopwood N, Kaplan S, Plotnick L, Rogol A, Rosenfield R, Saenger P, Mauras N, Hershkopf R, Angulo M, Attie K. Partial growth-hormone insensitivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. *J Pediatr* 1997;**131**:S51-55.
12. Sánchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**:4079-4083.
13. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroya K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordisiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA. Pseudoautosomal deletions encompassing novel homeobox gene causa growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature Genet* 1997;**16**: 54-63.
14. 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* 1996;**334**:432-436.
15. Rosenfeld RG. Broadening the growth hormone insensitivity syndrome. *N Engl J Med* 1995;**333**:1145-1146.
16. Hindmarsh PC, Brook CG. Final height of short normal children treated with growth hormone. *Lancet* 1996;**348**:13-16.
17. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomized trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet* 1998;**351**:940-944.
18. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature 1999. *N Engl J Med* 2000;**340**:502-507.
19. Friedewald W, Kopelman L. *Report of the National Institutes of Health Human Growth Hormone Protocol Review Committee Bethesda*: National Institutes of Health; 1992; p. 1-39.
20. Lantos J, Siegler M, Cuttler L. Ethical issues in growth hormone therapy. *JAMA* 1988;**261**: 1020-1024.
21. Hochberg Z. Growth hormone therapy: The ethical angle. *Acta Paediatr Scand* 1990;**367**:1-3.
22. Voss LD, Saenger P. Growth hormone therapy for the short normal child: Who needs it and who wants it? *J Pediatr* 2000;**136**:103-110.