

Talla baja por resistencia a la hormona de crecimiento

Martha Eggers M.¹; Sofía Aros A.²; Pamela Pérez O.³;
Fernando Cassorla G.¹

Growth hormone resistance

Growth retardation can be due to inadequate growth hormone secretion or lack of biological response to its effects. The clinical picture is quite similar in both conditions. Growth hormone exerts its biological effects through cellular receptors which, if absent, can lead to growth retardation. We present a 14 year 7 month old boy with extreme short stature (height 95 cm), centripetal obesity, small hands and feet, micropenis, and immature facies, which suggested growth hormone deficiency. His serum growth hormone concentrations were elevated, and his somatomedin-C was decreased. The boy was treated with growth hormone and he did not show any biochemical or clinical response, suggesting that he has growth hormone resistance.

(Key words: growth disorders, growth hormone, somatotropin, resistance.)

El proceso normal de crecimiento está regulado por varios elementos. Entre los factores endocrinos destaca la hormona de crecimiento, cuya secreción por la hipófisis depende fundamentalmente de la interacción entre un factor estimulador y otro inhibidor producidos por el hipotálamo. La hormona del crecimiento ejerce su acción mediante su unión a receptores específicos localizados en las células blanco, desencadenando una serie de respuestas metabólicas. Entre éstas destaca la producción de un grupo de proteínas conocidas como factores de crecimiento semejantes a la insulina. Uno de ellos, la somatomedina-C (IGF1), parece ser el principal responsable de la estimulación del crecimiento lineal del esqueleto.

Una alteración en cualquier etapa de esta secuencia metabólica puede conducir a un retraso de crecimiento. Específicamente, se ha descrito un grupo de niños que tienen un déficit en los

receptores de la somatotropina. Esto produce resistencia periférica a la acción de ella con un cuadro clínico muy similar al del déficit clásico de producción de la misma.

En este artículo describimos un niño con una talla extremadamente baja para su edad debido a una resistencia periférica a la hormona de crecimiento. Este paciente constituye el primer caso de este síndrome descrito en Chile.

Caso Clínico

Niño enviado desde Puerto Montt a nuestro Hospital a los 14 años y 7 meses por retraso de crecimiento severo desde los primeros meses de vida. Nacido en parto de término con fórceps, peso de nacimiento 3,2 kg se desconocen la talla y otros antecedentes perinatales. Padres consanguíneos (primos-hermanos), talla materna 158 cm y paterna 160 cm, ambos sanos. Cinco hermanos sanos con talla normal baja (entre percentiles 3 y 25 de tablas NCHS). No hay parientes de talla inferior al percentil 3 ni antecedentes de afecciones endocrinas en la familia. Sufrió episodios sugerentes de hipoglicemia en los primeros años de vida. Criptorquidia bilateral operada a los 13 años y enfermedad de Perthes unilateral diagnosticada a los 12 años, tratada con reposo, sin mayor repercusión clínica. Desarrollo psicomotor adecuado, rendimiento escolar aceptable para su edad. A la edad de 14 años y 7 meses la talla era 95 cm (percentil 50 para 3 años) y el peso 15,7 kg, proporcionado, con obesidad troncal, facies con frente prominente, puente nasal bajo y

1. Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI).
2. Becado de Pediatría. Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Facultad de Medicina Universidad de Chile.
3. Becado de Pediatría. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina Universidad de Chile.

nariz pequeña, micropene (2 cm, testes de 1,5 cc de volumen, ubicados en el escroto (figuras 1 y 2). Glicemia en ayunas 60 mg/dl; proteinemia 6,2 g/dl; albuminemia 4,1 g/dl; calcemia 9,2 mg/dl; fosfemia 3,8 mg/dl; fosfatasas alcalinas 218 U/l; creatininemia 0,2 mg/dl; colesterolemia 233 mg/dl; triglicéridos 87 mg/dl. Edad ósea muy retrasada 7 años. Radiografía de cráneo: aumento del diámetro biparietal y silla turca normal. Estudio endocrinológico (tabla): las pruebas de insulina y clonidina mostraron valores basales altos de hormona de crecimiento que no aumentaron en forma significativa con el estímulo. Cortisol y hormonas tiroideas normales. Gonadotropinas características de desarrollo puberal incipiente. Somatomedina-C basal de 0,44 U/ml (valor bajo para edad ósea y edad cronológica), sin modificaciones después del tratamiento con hormona de crecimiento a una dosis de 0,1 U/kg/día por 5 días (0,41 U/ml).

Se indicó tratamiento por 3 meses con hormona de crecimiento biosintética 0,1 U x kg x día subcutánea sin observarse cambio en su velocidad de crecimiento. Presentó pubertad espontánea a los 15 años y 6 meses con progresión normal de los caracteres sexuales secundarios. A los 18 años su talla es 109 cm, pesa 22,5 kg, el volumen de los testes es 17 cc, vello pubiano Tanner 2, edad ósea 13 años y 6 meses.

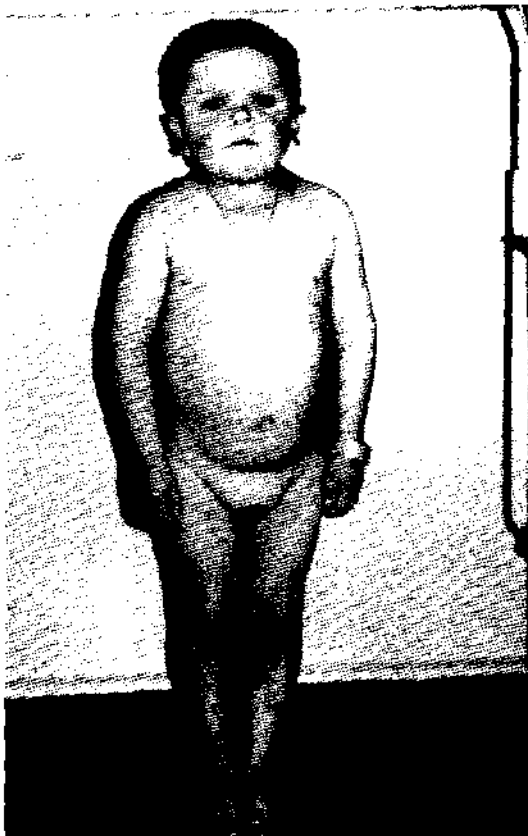


Figura 1: Paciente de 14 años y 7 meses de edad con resistencia a la hormona de crecimiento. Talla 95 cm y peso 15,7 kg.

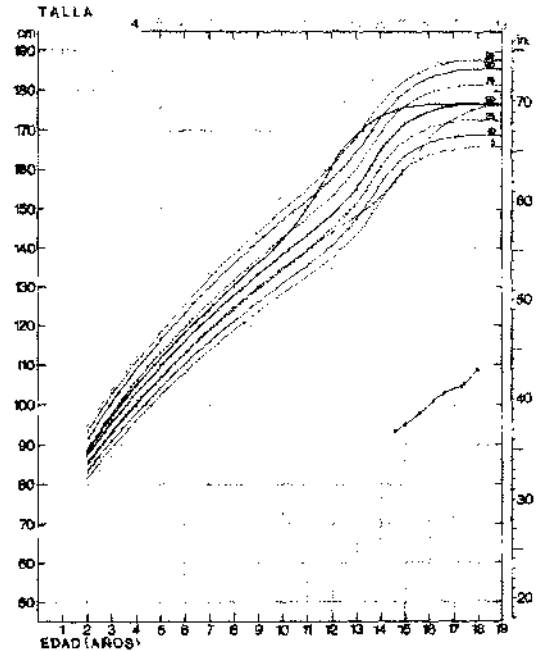


Figura 2: Curva de crecimiento.

Comentario

Laron y colaboradores en 1966, en Israel¹ fueron los primeros en describir un cuadro clínico similar al clásicamente descrito en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, pero con niveles plasmáticos de ésta muy aumentados, lo que sugirió una resistencia a la acción de dicha hormona. Sus características más relevantes son talla baja, facies infantil con frente prominente, manos, pies y nariz pequeños, obesidad centrípeta, voz aguda y episodios de hipoglicemia durante la infancia. Posteriormente, se han descrito pacientes de este tipo en otras regiones, entre las cuales destaca una población de Ecuador reportada recientemente², con un cuadro clínico muy similar al descrito por Laron, salvo por un franco predominio en mujeres.

Para que un niño crezca normalmente, son indispensables la secreción adecuada -por la hipófisis de hormona de crecimiento y receptores tisulares para ella. El gen del receptor para somatotropina se localiza en el cromosoma 5 y su estructura ha sido caracterizada en células hepáticas. Se ha demostrado en pacientes con síndrome de Laron deleciones parciales en este gen, variables de uno a otro caso, lo que demues-

Tabla 1
Evaluación endocrinológica

		Prueba de insulina (0,05 µ/kg)					
Tiempo	(min)	0	15	30	60	90	120
Glicemia	(mg/dl)	72	18	45	65	74	68
GH	(ng/ml)	15	15	14	16	8	4
Cortisol	(ng/ml)	240	-	210	320	-	-
		Prueba de clonidina (100 µg/m ²)					
Tiempo	(min)	0	60	90			
GH	(ng/ml)	30	29,5	24,4			
		Prueba de LH-RH					
Tiempo	(min)	0	15	30	60	90	120
FSH	(mUI/ml)	0,9	4,2	0,1	0,1	0,1	0,8
LH	(mUI/ml)	4,2	14	21	14,5	8	6,2
		Función tiroidea					
T3: 110 ng		T4: 8 µg/dl				TSH: 3,6 uUI/ml	

GH: somatotropina.
LH: hormona luteinizante.
T3: triiodotironina.

FSH: hormona folículo estimulante.
TSH: tirotropina.
T4: tetraiodotironina.

tra el defecto genético es heterogéneo^{3,4}. Al estar alterado este gen, la hormona de crecimiento no ejerce su efecto en los tejidos, lo que conduce a deficiente producción de somatomedina-C. Esta última es uno de los factores que regulan la liberación de hormona de crecimiento por la hipófisis, lo que realiza a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, explicándose así, en el síndrome de Laron, las altas concentraciones de hormona de crecimiento.

En condiciones normales la hormona de crecimiento circula en la sangre junto a una proteína transportadora de alta afinidad, otra de baja afinidad y también como hormona libre^{5,6}. La proteína de alta afinidad ha sido estudiada y corresponde a la porción extracelular del receptor de hormona de crecimiento^{7,8}. Por lo tanto, la concentración plasmática de esta proteína transportadora de alta afinidad parece reflejar el número de receptores tisulares para dicha hormona.

Nuestro paciente presenta todas las características clínicas descritas por Laron. El estudio de laboratorio con glicemia basal baja, concentraciones plasmáticas altas de hormona de crecimiento, somatomedina-C baja y falta de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento biosintética, son concordantes con este diagnóstico. La consanguinidad de los padres es compa-

tible con la herencia autosómica recesiva de este síndrome. Debe mencionarse que un cuadro similar al descrito en este paciente, puede observarse en la desnutrición severa. En este caso las concentraciones de hormona de crecimiento pueden ser altas y se asocian a tasas bajas de somatomedina-C, lo que corresponde a una respuesta adaptativa del organismo ante la desnutrición. El buen estado nutricional de nuestro paciente excluye esta posibilidad.

El enanismo de Laron es una condición de retardo severo del crecimiento, caracterizado por disminución en la concentración de proteína transportadora de alta afinidad y de receptores de hormona de crecimiento. Otras poblaciones con retraso severo del crecimiento exhiben formas distintas de resistencia a dicha hormona, entre las cuales cabe destacar a los pigmeos africanos⁹. Estos individuos tienen concentraciones séricas normales de somatotropina y tasas bajas de somatomedina-C, que no tienden a aumentar durante la adolescencia como en los individuos normales. Esto sugiere que los pigmeos tienen una deficiencia en la regulación, y no en la estructura de los receptores de hormona de crecimiento.

El tratamiento con somatomedina-C es el más promisorio para los pacientes con resistencia

periférica a la hormona de crecimiento¹⁰. Recientemente se ha demostrado que su administración durante un período breve produce efectos metabólicos significativos en pacientes con síndrome de Laron. Queda por demostrar si el tratamiento prolongado podrá aumentar la velocidad de crecimiento de ellos.

Resumen

El retraso de crecimiento de un niño por alteraciones en la hormona de crecimiento puede producirse por déficit en su producción o por falta de respuesta a su efecto. Ambos grupos de niños tienen características clínicas bastante similares. La hormona de crecimiento ejerce su efecto biológico a través de receptores tisulares, y si éstos están alterados se producirá un cuadro de resistencia periférica a dicha hormona. Presentamos un niño que consultó a los 14 años y 7 meses de edad por retraso severo del crecimiento, con talla de 95 cm, obesidad centripeta, manos y pies pequeños, micropene y facies infantil, características sugerentes de un déficit de hormona de crecimiento. El estudio de laboratorio mostró concentraciones plasmáticas elevadas de hormona de crecimiento elevados y disminución de las de somatomedina-C. El paciente fue tratado con hormona de crecimiento biosintética, sin respuesta bioquímica ni clínica, lo que sugiere resistencia periférica a la acción de la somatotropina.

(Palabras clave: crecimiento, retardo, somatotropina, hormona de crecimiento, resistencia.)

Referencias

1. Laron Z, Pertzelan A, Mannheim S.: Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone, a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 1966; 2: 152-155.
2. Rosenbloom A, Guevara J, Rosenfeld R, Fielder P: The little women of Loja-Growth hormone-receptor deficiency in an inbred population of southern Ecuador. *N Engl J Med* 1990; 323: 1367-1374.
3. Dodowski P, Leung D, Meacham L 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*. 1989; 86: 8083-8087.
4. Amselem S, Duquesnay Ph: Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 1989; 321: 989-995.
5. Baumann G, Shaw M, Merimee T: Low levels of high affinity growth hormone-binding protein in African pygmies. *N Engl J Med* 1989; 320: 1705-1709.
6. Baumann G, Stolar M, Amburn K, Barsano CP, De Vries B. A specific growth hormone-binding protein in human plasma: Initial characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 134-141.
7. Leung D, Spencer A, Cachianes G et al.: Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature* 1987; 330: 537-543.
8. Baumann G, Shaw M, Brumbaugh R, Schwarz J: Short stature and decreased serum growth hormone-binding protein in the Mountain OK People of Papua New Guinea. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1346-1349.
9. Schaff-Blass E, Burstein S, Rosenfeld R: Advances in diagnostic and treatment of short stature, with special reference to the role of growth hormone. *J Pediatr* 1984; 104: 801-813.
10. Wallser J, Ginalska-Melinowska M, Romer T, Pucilowska J, Underwood L: Effects of the infusion of insulin-like growth factor in a child with growth hormone insensitivity syndrome (Laron dwarfism). *N Engl J Med* 1991; 324: 1483-1488.