Deficiencia selectiva familiar de somatotrofina*

Dra. Alejandra Jara G.¹; Dr. Ronald Youlton R.²; B.Q. Carmen Campino J.³

Familial growth hormone deficiency

Hereditary forms of isolated growth hormone (GH) deficiency are not common. Two cases of isolated deficiency of somatotropin are reported, a male adult and his daughter. The proband, the only offspring, a 2 year and 7 month old girl, 69 cm in height, has the clinical characteristics described in infantile hypopituitarism. Her serum levels of human growth hormone (GH) were subnormal and did not respond to induced hypoglycemia nor to GH releasing factor. The father is 139 cm in height; he also has the clinical characteristics of growth hormone deficiency. In both patients the rest of the pituitary function was normal. This different genetic form of pituitary dwarfism corresponds to the autosomal dominant form of inheritance and these patients represent the first such family reported in Chile. (Key words: Growth hormone deficiency, isolated, hereditary, autosomic, dominant, dwarfism, pituitary).

En pediatría, la talla baja es un motivo frecuente de consulta. Un grupo importante de estos niños representa una variante de lo normal¹. La talla baja constitucional familiar se diagnostica habitualmente por los antecedentes de estatura de los familiares, por el examen físico y por la normalidad de los exámenes auxiliares y la exploración de la función endocrina.^{2,3} Un examen minucioso de los familiares permite sospechar la presencia de defectos previamente no diagnosticados, como los casos que ha continuación se relatan.

Caso clínico

El propósito de sexo femenino consultó en el servicio de endocrinología a los 2 años 7 meses. Fue producto de un embarazo de término normal y parto con forceps; no hubo asfixia perinatal y su peso de nacimiento fue de 3.500 grs. Es hija única de matrimonio no consanguíneo y su desarrollo psicomotor fue normal, su talla fue considerada normal hasta los 5 meses de edad, haciéndose evidente una deficiencia en el crecimiento

estatural a partir de esa época, el cual ha sido progresivo y mantenido hasta la fecha. El examen físico mostró una niña baja, menuda, proporcionada, de aspecto muy inmaduro, escleras azules, pelo fino, piel suave, voz de timbre agudo y aspecto obeso, con tejido adiposo de distribución troncal. Talla 69,0 cm; segmento inferior 31,0 cm; brazada 67,0 cm; perímetro cefálico 46,0 cm; peso 9,0 kg. Edad ósea equivalente a 1 año 10 meses, edad cronológica 2 años 7 meses. Las radiografías de cráneo no mostraron alteraciones. Hemograma, nitrógeno ureico, glicemia, sedimento orina y carotinemias normales.

El padre de la propósito, mide 139,0 cm ($-5,0$ DE.)⁴. Tuvo una pubertad retrasada, también es obeso; su piel y caracteres sexuales secundarios normales, aunque su pilosidad corporal es reducida. Sus rasgos faciales son menudos y sus manos y pies son relativamente pequeños; su inteligencia es normal. La madre mide 149,0 cm ($+1,3$ DE.)⁴. La antropometría de todos los integrantes de la familia se muestra en la Figura 1. La talla de la abuela materna es de 141,0 cm ($-3,1$ DE.) y la de un tío materno es de 157,0 cm ($-2,6$ DE.)⁴.

Las determinaciones de hormona de crecimiento (hGH), tiroxina (T_4), triyodotironina (T_3) y tirotrofina (TSH) se analizaron por radioinmunoanálisis⁵. La muestra de sangre para cortisol plasmático fue tomada a las 8,00 hrs. y cuantificada con la técnica fluorimétrica de Mattingly⁶ y para los 17 hidrocorticosteroides se usó la técnica de Porter y Silber⁷. La glicemia fue determinada por la técnica de Somogy y

1. Servicio de endocrinología, Hospital Roberto del Río.
2. Servicio de genética, Hospital Clínico, Universidad de Chile.
3. Servicio y laboratorio de endocrinología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

* Trabajo de incorporación a la Sociedad Genética de Chile, XV Reunión Anual, Punta de Talca.

= TALLA EN CENTIMETROS.

■ = AFECTADO

FAMILIA V. M.

FIGURA 1 ARBOL GENEALOGICO FAMILIA V. M.

Figura 1. Arbol genealógico familia V.M.

Nelson⁸. La edad ósea fue interpretada de acuerdo al método de Greulich y Pyle⁹. Las determinaciones hormonales fueron realizadas en los laboratorios de endocrinología y radioinmunoanálisis del departamento de medicina, Hospital Clínico de la Universidad de Chile de acuerdo a métodos previamente descritos¹⁰. Para las determinaciones de hGH se usaron estándares y anticuerpos donados por el "Pituitary Hormone Distribution Program" de NIAMDD, Bethesda, Maryland, EE.UU.

Los valores de TSH, T_4 , y 17 hidroxicorticosteroides en la niña y los valores para TSH, T_4 , T_3 y cortisol plasmático de su padre se especifican en la Tabla 1. Todas estas determinaciones se encuentran en valores normales. Los niveles séricos de hGH en ambos pacientes, basales y con estímulo hipoglicémico inducido por insulina, se detallan en la Tabla 2. En ambos casos la hipoglicemia fue significativa, aproximadamente 50% en la hija y aún más en el padre. En éste, se realizaron además determinaciones de hGH utilizando otros estímulos: ejercicio, L-dopa, propranolol y bromocriptina. Los valores de hGH no superaron los 3.0 ng x ml, con ninguno.

A la edad de 6 años su edad ósea era de 2 años 9 meses; medía 87,3 cm y pesaba 13,4 kg. Fue tratada con hGH 2 UI 3 veces por semana durante 10 meses, período durante el que creció 7,3 cm, notándose marcada disminución de adiposidad del tronco y maduración de sus rasgos faciales. Nueve meses después de terminado este tratamiento y de comprobar que no había desarrollado anticuerpos contra la hormona, se reestudió su capacidad secretoria de hGH utilizando el factor hipotalámico liberador de hGH (GRF), pero su respuesta fue negativa. Detalles

Tabla 1.

Función hipofisiaria. Valores hormonales

Determinación hormonal	Padre	Hija	
Tirotrofina sérica (TSH)	2,25	3,75	(μ U x ml)
Tiroxina (T_4)	8,4	10,5	(μ g %)
Triyodotironina (T_3)	128	—	(ng %)
Cortisol plasmático basal	11,0	—	(mg %)
17 hidroxicorticosteroides	—	3,48	(mg %/100)

Tabla 2.

Valores basales y con estímulo hipoglicémico de hormona de crecimiento

Minutos	Padre		Hija	
	Glicemia (mg %)	H. de C. (ng x ml)	Glicemia (mg %)	H. de C. (ng x ml)
0	96,6	2,0	49,9	1,8
15	103,3	1,9	61,0	2,0
30	29,9	2,0	32,0	1,6
60	51,6	2,3	33,5	1,6
90	68,3	1,9	25,5	1,6
120	83,3	2,0	51,0	1,6

de este estudio han sido objeto de otra publicación.

COMENTARIO

La deficiencia de hGH, aislada o asociada a la deficiencia de otras trofinas hipofisiarias no es un hallazgo frecuente entre los niños que consultan

por baja estatura¹, estimándose que su incidencia es aproximadamente en 1 en 5.000 niños^{2,3}. Los trastornos que pueden causar esta deficiencia han sido revisados y se publican en otro artículo de esta revista¹¹. En nuestro caso índice y su padre, los antecedentes, su examen físico, la exploración radiológica y el estudio de su función endocrina han permitido establecer en ambos, el diagnóstico de deficiencia selectiva congénita de hGH, de naturaleza no orgánica. Las formas idiopáticas y no orgánicas de esta afección están compuestas por un grupo heterogéneo de condiciones que incluyen defectos en la síntesis o secreción del GRF hipotalámico y defectos en la síntesis o secreción de la hGH por parte de la hipófisis¹². En el caso índice pudo excluirse un trastorno hipotalámico como causa de su deficiencia, ya que ella no respondió a la infusión intravenosa de GRF, como lo hacen los individuos normales y aquellos con deficiencia de hGH cuyo defecto radica a nivel hipotalámico^{13,14,15}. Existe poca información respecto al tipo de trastornos que provocan la forma hipofisiaria de esta deficiencia pero se pueden postular varios, entre los que se incluye la ausencia de somatotrofos hipofisarios, carencia de receptores para GRF en estas células, ausencia de síntesis de hGH o alteración en los complejos mecanismos de su secreción al torrente circulatorio.^{16,17}

El análisis de la genealogía de la paciente sugiere un patrón de herencia autosómica dominante (AD). En la familia materna existen algunos individuos de baja estatura, que no fueron examinados, pero sus fotografías o descripción sugieren el diagnóstico de talla baja de tipo constitucional. Se han descrito diversas formas familiares, hereditarias de deficiencia selectiva de hGH. La forma más común es la que se transmite en forma autosómica recesiva (AR) o tipo I,^{18,19} que tiene como características adicionales, la piel arrugada, la frecuente presentación de episodios recurrentes de hipoglicemia en la infancia, los que aparentemente no ocurrieron en la niña ni su padre, y la hipersensibilidad a la insulina, la que no se demostró cuando se realizaron los estímulos para el estudio de su capacidad secretoria hipofisiaria. Otra forma AR descrita por Illig²⁰, que se llamó tipo IA, difiere de la anterior en la precoz aparición de anticuerpos anti hGH durante el tratamiento con esta hormona y que bloquean su acción. El estudio de estos pacientes mediante la tecnología del DNA recombinante, ha demostrado que ellos muestran una delección del gen estructural de la hGH, por lo que tienen una ausencia congénita de hGH que explica su inmunointolerancia.²¹ Nuestro caso índice recibió tratamiento hormonal durante 10 meses, período durante el que creció 7,3 cm y al

final del cual no se detectaron anticuerpos circulantes. La tercera forma hereditaria de deficiencia selectiva de hGH es la autosómica dominante (AD), que es la que creemos afecta a nuestros pacientes, siendo el padre el primero en presentar el efecto de la mutación²²⁻²³.

Cada una de estas formas es posiblemente heterogénea, ya que como se mencionó anteriormente, diversos mecanismos hipofisarios pueden ocasionar esta deficiencia hormonal. En un futuro no lejano podremos subclasificar estos diversos tipos en base a nuevos conocimientos de la fisiología celular y molecular.

RESUMEN

Las formas de deficiencia aislada de hormona de crecimiento son poco frecuentes.

Se presentan 2 casos de deficiencia aislada de somatotrofina, un hombre adulto y su hija. El probando, hija única a la edad de 2 a 7 meses media 69,0 y tenía las características clínicas descritas en el hipopituitarismo infantil. Sus niveles séricos de hormona de crecimiento fueron subnormales y no respondió a la hipoglicemia inducida ni a GRF. El padre tiene una talla de 139,0 cm, también con las características clínicas de deficiencia de hormona de crecimiento. En ambos pacientes el resto de la función hipofisiaria fue normal.

Las diferentes formas genéticas de enanismo hipofisiario corresponde a una forma autosómica dominante y esta familia representa la primera que se publica en Chile.

REFERENCIAS

1. Martínez, A., Coianis, L., Heinrich, J.J., Rodríguez, A., Bergada, C.: Evaluation of short stature in children. *Helv. Paediatr. Acta.* 37: 563, 1982.
2. Schaff-Buss, E., Burstein, S., Rosenfield, R.L.: Advances in the diagnosis and treatment of short stature, with special references to the role of growth hormone. *J. Pediatr.* 104: 801, 1984.
3. Rimoin, D.L., W.A., Horton: Short stature. Part II. *J. Pediatr.* 92: 697, 1978.
4. Avendaño, A., Valenzuela, C., Patri, A.: Estatura, peso y perímetro de brazo de escolares chilenos del Área Norte de Santiago. *Pediatría (Stgo.)* 19: 13, 1976.
5. Fisher, D.A., Sack, J., Oddie, T.H.: Serum T₄, TBG, T₃ uptake, T₃ reverse T₃ and TSH concentration in children 1 to 15 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45: 191, 1977.
6. Mattingly, D.: A simple fluorimetric method for the of free 11-hydroxycorticoids in human plasma. *J. Clin. Pathol.* 15: 374, 1962.
7. Porter, C.C., Silber, R.H.: A quantitative color reaction for cortisone and related 17,21 dihydroxy-20-ketosteroids. *J. Biol. Chem.* 185: 201, 1950.

8. Davidsohn, I., Henry, J.B.: Diagnóstico clínico por el laboratorio. 6ª ed. Mallorca: Edit. Salvat 1978.
9. Greulich, W.W., Pyle, S.I.: Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford: Stanford University Press, 2ª ed. 1959.
10. Campino, C. y Pumarino, H.: Hormona de crecimiento: consideraciones fisiológicas y bioquímicas. Rev. Med. Chile 110: 43, 1982.
11. Youton, R.: Baja estatura: consideraciones diagnósticas y terapéuticas. Rev. Chil. Pediatr. (En prensa).
12. Gómez-Pan, A., Rodríguez-Ardao, M.D.: Somatostatin and growth hormone releasing factor: synthesis, location, metabolism and function. Clin. Endocrinol. Metab. 12: 469, 1983.
13. Campino, C., Youton, R., Pumarino, C., Buggen-dick, B., Contreras, P.: Jornada Anual de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo. 1985. Libro de resúmenes.
14. Grossman, A., Wass, J.A.H., Surivas-Díaz, J., Savage, M.O., Lytras, N., Coy, D.H., and Besser, G.M.: Growth Hormone-Releasing Factor in Growth Hormone Deficiency: Demonstration of a Hypothalamic Defect in Growth Hormone Release. Preliminary Communication. Lancet July 16, 1983.
15. Schriock, E., Lustig, R.H., Rosenthal, S.M., Kaplan, S.L. and Grumbach, M.M.: Effect of Growth Hormone (GH) - Releasing Hormone (GRH) on Plasma GH in Relation to Magnitude and Duration of GH Deficiency in 26 Children and Adults with Isolated GH Deficiency or Multiple Pituitary Hormone Deficiencies: Evidence for Hypothalamic GRH Deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 58: 1043, 1984.
16. Rimoin, D.L., Schechter, J.E.: Histological and Ultrastructural Studies in Isolated Growth Hormone Deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 125, 1973.
17. Schechter, J., Kovacs, K., Rimoin, D.: Isolated Growth Hormone Deficiency: Immunocytochemistry. J. Clin. Endocrinol. Metab. 59: 798, 1984.
18. Merimee, T.J., Rimoin, D.L., Hall, J.D., McKusick, V.A.: A Metabolic and hormonal basis for classifying ateliot dwarf. Lancet. 1: 963, 1969.
19. Rimoin, D.L.: Hereditary forms of growth hormone deficiency and resistance. Birth Defects Original Article Series 12 15, 1976.
20. Illig, R.: Growth Hormone Antibodies in patients treated with different preparations of human growth hormone (HGH) J. Clin. Endocrinol. Metab. 31: 679, 1970.
21. Phillips, J.A., Hyelle, B.L., See Burg, P.H., Zachmann, M.: Molecular basis of familial isolated growth hormone deficiency. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 78: 6372, 1981.
22. Poskitt, E.M.E., Rayner, P.H.W.: Isolated growth hormone deficiency. Two families with dominant inheritance. Arch. Dis. Child. 49: 55, 1974.
23. Van Gelderen, H.H. and Van Der Hoog, C.E.: Familial isolated growth hormone deficiency. Clinical Genetics 20: 173, 1981.