

Estudio del paciente con talla baja

Comité de Expertos en Genética Médica

Academia Mexicana de Pediatría.

Talla

Algunos caracteres multifactoriales como la talla, están determinados por la interacción de factores genéticos y ambientales (IGA). Los genéticos pueden dividirse en dos grupos: los que muestran efectos aditivos (VGa) y los que tienen efectos dominantes (VGd); el primero se refiere al número de genes que se poseen para una característica en particular, el segundo, a los que muestran un "efecto genético mayor" para la característica en estudio. A su vez, los factores ambientales pueden considerarse como intrafamiliares (VAintra), e interfamiliares (VAinter), y se refieren a las condiciones ambientales prenatales y postnatales que rodean al individuo durante su crecimiento y desarrollo, de manera que la variación total para un carácter multifactorial, en este caso la talla, puede representarse con la fórmula siguiente.¹

$$VT=VGa+VGd+VAintra+VAinter+IGA$$

En otras palabras, los factores genéticos determinan las potencialidades máximas de crecimiento, y los ambientales la magnitud en que se expresan esas potencialidades. Así, las fuerzas que determinan el crecimiento y desarrollo físico de un individuo, se originan por un proceso multifactorial.

La diferenciación celular y la acción génica originan compartimientos metabólicos; esto es, los genes encargados de formar los huesos tubulares no son los mismos que los que forman, por ejemplo, el macizo facial, más aún, para integrar un hueso largo, los productos de los genes para la diáfisis, metáfisis o epífisis, no son los mismos y su acción puede manifestarse en estadios ontogénicos distintos, ya que cada gen o grupos de genes encargados de una función específica tienen un "período crítico" para su expresión, y esto permite comprender mejor los fenómenos de crecimiento y desarrollo esquelético prenatal y postnatal²⁻⁴ (Fig. 1).

Cada individuo sigue una curva de crecimiento y desarrollo propio, caracterizado por: a) rápido creci-

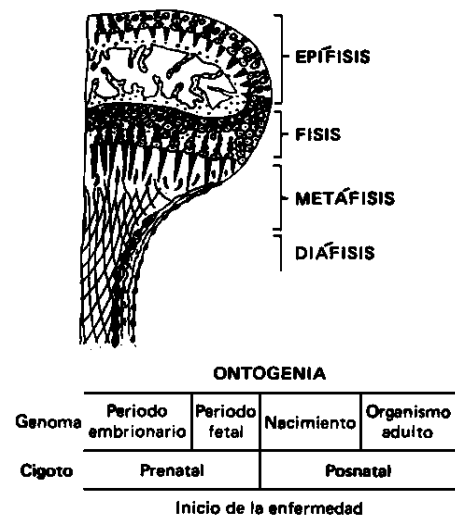


Figura 1. El análisis de los compartimientos metabólicos y el tiempo "crítico" en que se expresa un gen anormal permite la identificación del defecto básico producido por un gen mutado.

miento en la etapa fetal, b) desaceleración del crecimiento después del nacimiento, c) período lento pero de constante crecimiento durante la pubertad y, por último, d) cese del crecimiento con fusión epifisial en la edad adulta.⁵

En cuanto al desarrollo físico, también es manifiesta la proporcionalidad de segmentos a diferentes edades, así, al recién nacido clásicamente se le define como braquisquélico, macrosplácnico y macrocéfalo, es decir, que el neonato de término tendrá una longitud corporal donde el segmento cefálico representa 25%, el tronco 50% y las extremidades inferiores el restante 25%. En la niñez también ocurren cambios característicos en las proporciones corporales, ya que hay un crecimiento más rápido de las extremidades y alrededor de los ocho años de edad, las extremidades inferiores son relativamente mayores; al final de la pubertad el cráneo representa 12.5 a 14.3%, el tronco 37.5% y las extremidades inferiores 50% de la longitud corporal total; así al com-

pletarse el crecimiento en talla, el segmento superior debe medir menos que el inferior.⁶

Efecto de los genes aditivos en la talla final

El déficit en el crecimiento lineal en pacientes con talla baja determinada genéticamente está dado, en su mayor parte, por un "efecto genético mayor", esto es, por genes mutados autosómicos o ligados al cromosoma X, pero la talla final está influenciada por el efecto aditivo de otros genes y el ambiente, la talla y proporcionalidad de segmentos de los padres influye en la heredabilidad de la talla final y proporción de segmentos del enfermo. Por ejemplo, una niña mexicana con síndrome de Turner no tendrá la misma talla final que otra con el mismo diagnóstico pero de origen étnico distinto. Es importante recordar este aspecto en la evaluación del paciente con talla baja, ya que tiene implicaciones pronósticas.⁷

Evaluación clínica del paciente con talla baja

Estos enfermos representan un problema para la familia ya que puede perturbar su dinámica al afectar su imagen social, para si mismo es en ocasiones una carga psicológica por la impresión personal de su "imagen corporal", y para la sociedad, casi siempre, problemas de tipo laboral, quizá en otros países esto ha originado la fundación de sociedades de pacientes con talla baja, como la *Little People of America*. De aquí se deriva la importancia de establecer un diagnóstico de certeza, aunque en ocasiones sea difícil; sin embargo, el conocimiento cada vez más depurado de la relación que debe guardar entre si cada segmento corporal a distintas edades^{8,9} y del defecto básico responsable,¹⁰ esto es, el producto anormal del gen mutado, que se detecta por estudios histoquímicos, enzimáticos, o de hibridación molecular, o bien, al conocimiento cada vez más profundo de los factores que participan en el crecimiento¹¹ (Cuadro 1), ha facilitado el diagnóstico sobre todo en los pacientes con un padecimiento genético de fondo, en especial mendelianos, metabólicos (enzimáticos o por defectos de receptores) o estructurales, para ofrecer al paciente y a su familia las medidas terapéuticas, de rehabilitación y de asesoramiento genético adecuadas.

Una vez que se ha diagnosticado talla baja con el uso apropiado de curvas de crecimiento, considerando de talla baja a los individuos que se sitúan a menos tres desviaciones estándar del promedio para la población del mismo sexo y edad; aunque algunos autores consideran talla baja con sólo dos desviaciones estándar.¹² El paso siguiente a considerar es si el paciente muestra o no, una adecuada proporción de seg-

mentos corporales, surgiendo así, dos grupos de talla baja: a) proporcionada y b) desproporcionada.

Talla baja proporcionada

En este apartado se debe considerar la talla al nacimiento y la edad gestacional, lo cual permite establecer dos grupos: a) de origen prenatal y b) postnatal. Además, observar si se acompaña o no de malformaciones congénitas menores o mayores que sugieran un síndrome originado por insultos ambientales como drogas, infecciones o agentes físicos como los síndromes ampliamente caracterizados y originados por: alcohol, hidantoína, warfarina, rubéola, toxoplasmosis, microcrecimiento intrauterino como: Seckel, Fanconi, Silver-Russell, las trisomías 13, 18 ó por alteraciones estructurales como 4p-, 5p-, etc., para lo cual el cariotipo es fundamental.¹⁴ Asimismo, se interroga minuciosamente sobre los hábitos higiénicos-dietéticos de la madre, así como los antecedentes sobre hipotiroidismo, cardiopatías, nefropatías, u otras enfermedades crónicas en la madre.

En la etapa postnatal, es importante descartar malformaciones congénitas internas como espina bífida, cardiopatías, nefropatías, enfermedades gastrointestinales o pulmonares, así como los hábitos higiénicos-dietéticos, aspectos afectivos, talla y proporción de segmentos de los padres, edad ósea *versus* edad biológica del paciente, antes de pensar en un problema endocrinológico dentro de los cuales se encuentran los diversos enanismos pituitarios para lo cual la valoración del tamaño de la silla turca la determinación de hormonas pituitarias, de somatomedinas, así como del defecto pre y postreceptor a somatotropa o del estudio molecular del gen de la somatotropa como la elaboración de un adecuado árbol genealógico ayudarán a esclarecer el tipo de herencia para este grupo de padecimientos.¹⁵

Talla baja desproporcionada

En general, los pacientes con talla baja desproporcionada suelen tener una displasia ósea de fondo, de las cuales en su mayoría se desconoce el defecto básico, pero se conoce su edad de aparición, segmentos corporales afectados y tipo de herencia; o bien, pueden deberse a padecimientos metabólicos en donde la talla baja está ocasionada por un defecto enzimático como en las mucopolisacaridosis.

Respecto al diagnóstico diferencial, hay que recordar que cuando una displasia produce desproporción de segmentos, no sólo lo hace a expensas del segmento superior e inferior sino también de hue-

Cuadro 1
FACTORES QUE PUEDEN REGULAR EL CRECIMIENTO ÓSEO

| Agente | Efecto sobre la formación del hueso | |
|--|-------------------------------------|-----------|
| | Directo | Indirecto |
| <i>Hormonas reguladoras de calcio</i> | | |
| Parathormona | ↓ | ↑ |
| 1,25 Dihidroxitamina D | ↓ | ↑ |
| Calcitonina | - | ↑? |
| <i>Hormonas sistémicas</i> | | |
| Glucocorticoides | *↓↑ | ↓ |
| Insulina | ↑ | ↑ |
| Tiroxina | ? | ↑ |
| Hormonas sexuales | - | ↑ |
| Somatotropina | - | ↑ |
| <i>Factores de crecimiento</i> | | |
| Somatomedinas | ↑ | ↑ |
| Factor de crecimiento epidérmico | ↓ | ? |
| Factor de crecimiento fibroblástico | ↓ | ? |
| Factor de crecimiento derivado de plaquetas | ↑ | ? |
| <i>Factores locales</i> | | |
| Prostaglandina E2 | *↑↓ | ↑ |
| Factor activador de osteoclastos | ↓ | ? |
| Factor(es) de crecimiento derivado(s) de hueso | ↑ | ? |
| <i>Iones</i> | | |
| Calcio | ↑ | ↑ |
| Fosfato | ↑ | ↑ |

*Según la dosis

Tomado de referencia 11

tos tubulares, de miembros torácicos o pélvicos, en cualquiera de sus porciones: rizomélica, mesomélica o acromélica, o bien afectar columna o huesos del cráneo o combinaciones que incluyen columna y huesos tubulares. Por lo que la etapa siguiente es un estudio radiológico completo, según sospecha diagnóstica.

Actualmente se conocen alrededor de 200 displasias óseas, para las cuales y debido a la enorme heterogeneidad que presentan, se han propuesto diversas clasificaciones que sólo han originado confusión en su estudio; sin embargo, como base se

sigue respetando la revisada en París en 1977.^{3, 12, 16}

La nomenclatura propuesta y vigente se basa de manera fundamental en la zona afectada del esqueleto, analizado con criterios clínicos y radiológicos, es importante observar el sitio primario de la lesión; cuando las epífisis de los huesos largos están displásicas se le llamará displasia epifisiaria; de igual forma se emplean los términos metafisiarios o diafisiarios cuando haya afección de estas zonas anatómicas; pero además, puede incluir a la columna vertebral y entonces se usa el prefijo espándilo como en las displasias espándilo epifisiales o espándilo

metafisiales.

En algunas displasias óseas se han empleado raíces griegas que se refieren al aspecto de los huesos o bien al curso de la enfermedad, como en la displasia diastrófica que muestra clara torsión de extremidades; o bien, en la tanatofórica que es mortal. Desafortunadamente, los epónimos de esta nomenclatura aún no se han logrado eliminar por completo, poco prácticos y nada descriptivos como la displasia de Dygge-Melchor-Clausen. Sin embargo, los avances en el conocimiento del Genoma Humano, permitirán con mayor precisión hablar de un gen y su producto final (defecto básico), como el gen responsable de la acondroplasia, del cual puede decirse actualmente: "el gen se ha localizado en 4p16.3, el cual codifica para el receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR3). La mutación puntual en el

nucléotido 1138 (G-C), condiciona el cambio de Glu por Arg en la posición 389; el cambio del aminoácido ocurre en la región transmembranal del receptor y constituye la tasa de mutación más específica para una enfermedad en el ser humano. Sin embargo, hay heterogeneidad alélica por otras mutaciones que ocurren en el mismo gen, pero que originan otras entidades como hipocondroplasia y enanismo tanatofórico, así, la mutación para hipocondroplasia ocurre en la posición Asn 580 Lis; para el enanismo tanatofórico tipo I ocurre en la región de dominio de tirosina cinasa del receptor, en la posición Lis 650 Glu; para el enanismo tanatofórico tipo II, el cambio se da en Arg 248 Cis".¹⁷

Acad. Dr J. Jesús Guízar Vázquez
Acad. Dr. Fabio Salamanca Gómez

Referencias

1. Carter DD. Genética. En: Davis HA, Dabling J, editores. Scientific Foundation of Pediatrics. London: William Heinemann. Medical Books, LTD; 1974. p.1-21.
2. Smith DW. Undergrowth disorders. En: Nichol W, Murphy DG, editores. Regulation of cell proliferation and differentiation. New York: Plenum Press; 1975. p. 81-5.
3. Carnevale A. Displasias óseas en el niño. México: Academia Mexicana de Pediatría, AC; 1990.
4. Guízar-Vázquez JJ. Los cronogenes en el crecimiento y desarrollo. En: Genética humana en pediatría, Academia Mexicana de Pediatría, AC. México: Intersistemas; 1998. p.15-9.
5. Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
6. Watson EH, Lowrey GH. Crecimiento y desarrollo del niño. México: Editorial Trillas; 1977.
7. Guízar-Vázquez J, Ramírez-Gutiérrez V, Zavala C, Salamanca F. Clinical use of "somatometric profiles" and the effect of polygenic inheritance for stature in patients with bone dysplasias. *Rev Invest Clin (Mex)* 1983; 355: 231-5.
8. Ramos-Galván R. Somatometría pediátrica. Estudio semilongitudinal en niños de la Ciudad de México. *Arch Invest Med (Mex)* 1975; 6 Supl 1: 83-396
9. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DI, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr* 1978; 93: 435-48.
10. Guízar-Vázquez JJ, Zafra-de la Rosa G. Atlas. Diagnóstico de síndromes genéticos. México: El Manual Moderno; 1999.
11. Raizz LG, Kream BF. Regulation of bone formation. *N Engl J Med* 1983; 309: 23.
12. Taylor H, Lackman RS. Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias. Baltimore: Mosby; 1996. p. 771-6.
13. Wiedemann HR, Kunze J. Clinical syndromes. London: Times Mirror International Publishers Limited; 1997.
14. Salamanca F. Citogenética humana. Fundamentos y aplicaciones clínicas. México: Panamericana; 1990.
15. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. A catalog of human genes and genetic disorders. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1994.
16. Guízar-Vázquez JJ, Ramírez-Gutiérrez V. Alteraciones en el crecimiento y desarrollo esquelético. Displasias óseas. En: Guízar-Vázquez J, editor. Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. México: El Manual Moderno; 1994. p. 553-74.
17. Del Castillo-Ruiz V. Acondroplasia. En: Guízar-Vázquez JJ, Zafra-de la Rosa G, editores. Atlas diagnóstico de síndromes genéticos. México: El Manual Moderno; 1999. p. 288-93.