

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 pseudoprognaatismo, 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 estreñado. 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. Hiper-telorismo 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.: Sople 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 (Greulich-Pyle).

Estudio del ADN genómico mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), demuestra la existencia de una delección 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 pániculo adiposo. Masas musculares flácidas. Microcefalia, cara de muñeca, frente amplia, epicanthus, 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. T₄L: 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 flácidas. 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. T₄ 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. anti gliadina IgA, 1 UA, IgG, 6 UA. Ac. anti endomisio negativo. H. tiroideas: T₃, 154 ng/100 ml; T₄, 9,1 U_g/100 ml; T₄L, 9,5 U_g/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 crecimiento 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; T₄ 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 T₄, T₃, IGF-1, IGFBP-3 normales.