

Entrevista

Entrevista a Jan-Maarten Wit MD

*Emeritus Professor of Pediatrics
Leiden University Medical Center
Holland*



1. ¿Qué fue lo que la inspiró para su vocación como investigadora?

Puedo reconocer tres fuentes principales de inspiración:

- a) El fabuloso fenómeno de que a partir de una sola célula fertilizada se pueda formar y desarrollar un organismo completo. Quería entender, aunque fuera parcialmente, esa maravilla.
- b) La gran variedad de patrones de crecimiento vistos en clínica y la gran cantidad observable en la clínica pediátrica, particularmente en el área de la endocrinología. Junto a ello, la dificultad de distinguir entre una secreción normal o una insuficiente de hormona de crecimiento.
- c) Un gran maestro y mentor: Leo Van den Brande, quien fue pionero en la investigación sobre IGF-1

Inserta en la investigación en el campo del crecimiento, quise hacerlo desde varias perspectivas:

- a) A nivel de pacientes individuales, especialmente en términos de etiología genética.
- b) A nivel grupal, para tratar de obtener mejores herramientas diagnósticas y tratamientos basados en evidencia.
- c) A nivel poblacional, para conseguir datos de buena calidad en el área biométrica y así definir algoritmos de referencia basados en evidencia.
- d) A nivel de laboratorio, para responder preguntas que no pueden ser abordadas en pacientes. Yo he focalizado mi trabajo especialmente en la placa ósea de crecimiento.
- e) A nivel “meta” estableciendo la Clasificación ESPE de diagnósticos endocrinológicos pediátricos, estudios de calidad de vida de niños y aspectos bioéticos

2. ¿Cómo evaluaría inicialmente un niño de baja estatura?

Hemos desarrollado un detallado plan diagnóstico para el niño de baja estatura, primero en una reunión de consenso en los Países Bajos, luego en la reunión de consenso ESPE-LWSEP-GRS ISS en 2007 y, finalmente, en una revisión publicada en Hormone Research en 2009 (Oostdijk et al, 2009).

Resumiendo, es importante conseguir una buena historia

clínica, realizar un examen físico acucioso y completo y luego agregar los exámenes complementarios de laboratorio y radiológicos. Si no se encuentran alteraciones ya sea en la anamnesis o el examen físico, hay una secuencia de determinaciones que deben efectuarse, tales como anticuerpos para detección de enfermedad celiaca, IGF-I, FT4, TSH, etc.

3. ¿Cómo recomienda evaluar a un niño, pequeño para la edad gestacional, y sin crecimiento compensador?

La evaluación inicial de un niño con esas características deber ser igual a la de cualquier niño de talla baja, como se describe precedentemente. En niños pequeños para la edad gestacional yo agregaría la medición de IGFBP-3, ya que la relación entre IGF-1 e IGFBP-3 puede dar la clave diagnóstica para detectar una anomalía en IGF-I o IGF1R.

Si no se puede encontrar ninguna etiología en el estudio inicial, nosotros hacemos estudios genéticos. Si la IGF-1 está, ya sea en el nivel alto de lo normal o elevada, lo indicado es un MLPA (“Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification”) del gen IGF1R, seguido por una secuenciación. Si IGF-1 está bajo e IGFBP-3 es normal, puede haber una mutación del gen IGF-1, por lo que se efectúa un MLPA y secuenciación del gen para IGF-1. Si el cuadro clínico evoca el síndrome de Silver-Russell, efectuamos estudios de metilación del gen de IGF-II.

Si no hay gen candidato, o si el estudio de los posibles genes candidatos es normal, efectuamos un “Single Nucleotide Polymorphism (SNP) array”, para buscar variantes en el número de copias o disomías uniparentales.

4. ¿Cómo recomienda evaluar un niño con talla baja idiopática?

Después de efectuar el estudio estándar mencionado previamente, si hay sospecha de resistencia a hormona de crecimiento, efectuamos estudios del receptor de dicha hormona, STAT5B (“Signal Transducer and Activator of Transcription 5B”), o ALS (“Subunidad Ácido Lábil de IGF-1”), dependiendo de los hallazgos clínicos y de laboratorio.

En casos de talla baja muy marcada, efectuamos un SNP ("Single Nucleotide Polymorphism array"), al igual que en el caso anterior.

5.- ¿Cuándo usa hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática?

En nuestro país, la hormona de crecimiento no puede ser utilizada en pacientes con talla baja idiopática. En caso que fuera posible, yo tomaría en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio y los compararía con predictores conocidos de respuesta a terapia con hormona de crecimiento. Por ejemplo, cuando hay una probabilidad elevada que la talla

baja sea debido a retraso constitucional, sería una razón para no dar hormona de crecimiento. Más aún, una talla similar a la de los progenitores, también sería razón para abstenerse de dar hormona de crecimiento. Un niño con una talla baja pronunciada (- 2,5 a -3 DS por debajo de la media) o substancialmente más bajo que la de sus padres, con retraso marcado de la edad ósea, de corta edad o con IGF-1 relativamente baja, podría ser un candidato adecuado para tratamiento. La postura australiana, en la cual la gravedad de la talla cuenta más que el diagnóstico, me parece razonable, si ello se combina con una buena evaluación de la respuesta de crecimiento al cabo de un año de tratamiento.

*Entrevistó: Dra. Verónica Mericq
Endocrinología Pediátrica
IDIMI/Hospital San Borja-Arriarán*