

La Talla Baja desde la Biblia hasta hoy día

Á. Ferrández Longás

Director Gerente Fundación Andrea Prader. Ex-Jefe del Servicio de Pediatría desde 1990 hasta 2011.
Jefe Clínico del Hospital Infantil y de la Unidad de Endocrinología Pediátrica desde 1971 a 1990.

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor; 2020; 50: 39-43]

RESUMEN

Los individuos con «Baja Talla Severa» (BTS), término preferible al discriminatorio «Enanismo», han sido objeto durante la Historia de discriminaciones sociales, profesionales, etc. Desde la Biblia, especialmente en la Edad Media y posteriormente, obras de escritores mundialmente reconocidos y de pintores famosos muestran pruebas ostentosas, banales, de poderío y riqueza de quienes presumían «poseer» uno o varios seres con BTS.

Los progresos en el diagnóstico y tratamiento, exitosos en muchos casos de BTS, unidos al cambio social, han permitido que estos seres, «diferentes», tan humanos como los demás y capaces de ejercer profesiones antes vetadas, hayan logrado dejar de ser objeto de burla, discriminación o injusticia social. Ahora ya no tienen la necesidad de exhibir su pequeñez, como anteriormente, para subsistir e incluso hacerse ricos.

A este positivo discurrir de lo que conllevaba presentar una BTS en el pasado, hemos contribuido mucho los Pediatras y todo el Mundo Sanitario relacionado con el tema. Con nuestra dedicación, el conocimiento de los mecanismos causales del pobre crecimiento y de su tratamiento en muchos casos, y, sobre todo, con nuestro cariño y comprensión hacia esos niños y sus familias, hemos conseguido una infancia y adolescencia lo más felices posible. Así lo comprobamos cuando nos encontramos a una persona adulta que nos saluda cariñosamente y nos recuerda con ilusión los años que pasó con nosotros, independientemente de su Talla Adulta alcanzada, no siempre la pronosticada.

Entre todos, y, ellos los primeros, vencimos a la BTS y ellos no lo olvidan.

Short Stature from the Bible until today

ABSTRACT

Individuals with Severe Short Stature (SSS) have been objected during the history of social, profesional discriminations. The Bible, especially in the middle ages and later, works by world-renowed writers and famous painters show ostentatious, banal proofs of power and wealth of those who boasted of “possessing” one or mor beings with SSS.

The progress in the diagnosis and treatment, successful in many cases of SSS, together with social change, have allowed these different beings, as humans as others and capable of exercising previously vetoed professions, have manageg to stop being the object of mockery, discrimination or social injustice. Now, they no longer have the need to exhibit their smallness, like before, to subsist and even get rich.

A lot of pediatrician have contributed to this positive understanding of what it entailed to present a SSS in the past. With our education, knowledge of the causal mechanisms of poor growth and its treatment in many cases, and, above all, with our love and understanding to these children and their families, we have achieved the happiest childhood and adolescence, This is what we see when we meet an adult person who greets us affectionately and reminds us with enthusiasm the years he spent with us, regardless of their reached adult size, nor always the predicted one.

Among all of them, and they were the first, we beat the SSS and they don't forget it.

Correspondencia: Ángel Ferrández Longás

Hospital Miguel Servet. 1ª planta

Teléfono 976 76 55 00

aferrandezl@salud.aragon.es

Recibido: enero de 2020. Aceptado: enero de 2020.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Cuando hablamos de alguien con talla baja nos referimos a aquel ser humano que está más cerca del suelo que los demás; porque eso es la talla: la distancia entre el suelo, una realidad física, y la parte superior del cráneo. Así de simple.

No obstante, el Enanismo ha sido objeto de discriminación y atención especial a lo largo de la Historia. A él me referiré en este texto como Baja Talla Severa o BTS.

Ya la Biblia presenta esa discriminación cuando Jehová le dice a Moisés: «individuos con defectos físicos como mancos, cojos, ciegos, enanos, no podrán officiar en el Altar» (Levy 21,16-20). Los antiguos griegos y latinos mencionaban frecuentemente a individuos con BTS: Homero en su *Ilíada*; Aristóteles, refiriéndose a pigmeos, los sitúa en las cuevas del Alto Egipto; Plinio en las fuentes del Ganges, y, Ovidio se refiere en su *Metamorfosis* a las luchas entre pigmeos y su rey, Gerana.

Recientemente Buffon⁽¹⁾ sitúa a individuos con BTS en Madagascar, J.Wood en las Islas Canarias⁽²⁾ y Haliburton en los Pirineos, en las montañas del Atlas y en Norteamérica⁽³⁾.

En la época de esplendor del Imperio Romano poseer uno o más individuos con BTS significaba poderío: Julia, hija de César Augusto, tenía 2: Canopus y Andrómeda; Horacio menciona a Sisiphus, propiedad de Marco Antonio; Philetas de Cos, tutor de Ptolomeo Philadelphus, fue un distinguido poeta; Alypius de Alejandría, dialéctico; Licinio Calvo, retórico, y Esopo, autor de las famosas fábulas, presentaban una BTS. Atila, Rey de los Hunos, descrito así por Jornandes en 1655: «forma brevis, lato pectore, capite grandiore, minutis oculis, rarus barba, canis aspersus, tener color» podría corresponder a una BTS por Acondroplasia⁽⁴⁾.

Estos son algunos de los numerosos documentos históricos relacionados con el tema que nos ocupa.

Múltiples referencias a lo largo de la Historia se refieren a individuos de ambos sexos a los que la BTS hizo famosos y les proporcionó un buen nivel de vida.

Muchos individuos con BTS vivieron exhibiéndola por distintas partes del mundo civilizado: Charles Stratton, «General Thumb», se asoció con el Comodoro Natt y las hermanas Warren. El General Mitte y Sra. así como el General Small y Sra. fueron famosos en Norteamérica. Mademoiselle Anita, húngara, con una importante BTS, hablaba 4 idiomas; entre sus muchas actuaciones se trasladó a Londres para exhibir su pequeñez y negociar su



Figura 1. *Los pigmeos de Picadilly.* Lucía Zárate y el General Mite con Charles Stratton (General Tom Thumb). Frank Uffner, el exhibidor. Frank Dadd. Londres 1951.

seguro de vida. En 1909, hubo una gran exhibición de 53 individuos con BTS en el Teatro Olympia de Londres. La foto grupal permite distinguir diversos tipos de BTS.

Muchas fotos históricas reflejan distintas anomalías del crecimiento reconocibles como Acondroplasia, Déficit de Hormona de Crecimiento, Crecimiento Intrauterino Restringido, Hipotiroidismo primario etc. Velázquez immortalizó a María Bárbola, acondroplásica, en *Las Meninas*; también al acondroplásico Don Sebastián de Morra y a Diego Acedo llamado *el Primo*, con una probable displasia ósea no acondroplásica. Nuestro genial Goya retrató a un individuo con BTS en *Los pobres en la Fuente*.

CONOCIMIENTO DEL ORIGEN HIPOFISARIO DE CASOS DE BTS

En 1891, Kundrat⁽⁵⁾ y Paltauf⁽⁶⁾, por separado, hablan de un enanismo verdadero «echter Zwergwuchs» de la literatura anglosajona o «true dwarfism» de la literatura inglesa. Gilford⁽⁷⁾ se refiere a este tipo de BTS creando, más tarde, el término «Ateleiosis», palabra griega que significa «no llegado a la perfección», lo que hoy día catalo-



Figura 2. *Pilatos se lava las manos.*
Jan van der Straet, llamado Giovanni Stradanus.
Bruas 1523 - Florencia 1605.

gamos como de origen hipofisario para el que Rischbiert y Barrington en 1912⁽⁸⁾ establecen los siguientes criterios diagnósticos: 1) retraso muy acentuado del desarrollo, 2) proporciones corporales normales, sin deformidades 3) aspecto de muñeca sin rasgos de cretinismo 4) inteligencia normal, 5) retraso de la maduración ósea, 6) ausencia de causa aparente.

La influencia de la hipófisis en el crecimiento humano es ya conocida, a propósito de la acromegalia, desde finales del siglo XIX, pero es en 1912 cuando Cushing⁽⁹⁾ y en 1921 Evans y Long⁽¹⁰⁾ hablan claramente de una hormona hipofisaria responsable del crecimiento. Durante el siglo XX se progresa fuertemente en este campo que va desde la descripción de casos familiares, con una probable base genética, hasta la demostración necrópsica por Koch en 1926, de una degeneración del lóbulo anterior de la hipófisis en un caso familiar⁽¹¹⁾. Hewer comunica en 1944 el caso de un adulto con BTS no hipotiroideo y una función sexual normal, mostrando la autopsia un déficit de células acidófilas de la hipófisis⁽¹²⁾. En 1944, Li y Evans aíslan una hormona de crecimiento altamente purificada en hipófisis de animales⁽¹³⁾. Li, Liu y Dixon descubren en 1966 la com-



Figura 3. *La infanta Isabel Clara Eugenia de España con Magdalena Ruíz.* Teodoro Felipe de Liaño.
Valencia c. 1515 - Madrid 1590.

posición química de esta hormona⁽¹⁴⁾, aunque fue Raben, en 1958, el primero en tratar casos de origen hipofisario con hormona de crecimiento extraída de hipófisis humanas⁽¹⁵⁾. 1963 es un año decisivo en el diagnóstico del origen hipofisario de casos con BTS, al introducir Glick, Roth, Yalow y Berson el método de radioinmunoensayo (RIA) para la medición del valor de la hormona de crecimiento en plasma⁽¹⁶⁾.

DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO (DHC)

En 1971, en uno de los primeros números de nuestro Boletín, hacíamos hincapié en las tres líneas importantes para este diagnóstico: 1) Anamnesis familiar y personal, 2) Exploración Física y 3) Datos de Laboratorio⁽¹⁷⁾.

- 1) La anamnesis familiar, imprescindible para saber si estamos ante un caso esporádico o familiar de BTS, permite, además, calcular la llamada Talla Diana y dar un apropiado consejo genético. La anamnesis personal, desde el nacimiento, posibilita el cálculo de la velocidad de crecimiento y la comparación evolutiva de la talla con otros parámetros.
- 2) Exploración física. Los valores de: talla, peso, panículo adiposo, perímetro cefálico y proporciones corporales son indispensables. La valoración del estadio puberal es necesaria, tomando como referencia el volumen de 4cc o ml, según el orquidómetro de Prader, como el inicio puberal en varones, o el llamado estadio B2 o botón mamario de Tanner en mujeres.

La valoración de la maduración o Edad Ósea es importante, ya que permite evaluar el ritmo madurativo y diferenciar entre crecedores lentos o «tardanos», rápidos o tempranos, o de tipo medio, especialmente hacia la edad puberal. La frecuente existencia de casos familiares de tardanos o tempranos ayuda a analizar mejor cada caso. El método de evaluar la edad ósea de Greulich y Pyle ha demostrado ser el más apropiado para la población española que el de Tanner-Whitehouse, como puede comprobarse con los datos de nuestro Estudio Longitudinal del Crecimiento y Desarrollo.

Un fuerte retraso de la talla, menor del peso, pliegues cutáneos tricipital y subescapular aumentados y un retraso discreto de la edad ósea junto a una velocidad de crecimiento inferior a los parámetros de referencia, además de unas proporciones corporales normales, aspecto facial de muñeca en los primeros años y juvenil después, y una inteligencia bien conservada, sugieren claramente la posibilidad de un DHC que debe ser confirmada con los medios diagnósticos actuales.

- 3) Datos de laboratorio. En el pasado, distintas pruebas clínicas bioquímicas permitían confirmar o descartar la sospecha de un DHC: test de retención de Nitrógeno de Prader, con una fuerte disminución del N urinario del 35,2 +/- 4,7% en casos de DHC versus 14,3 +/- 6% en los no hipofisarios en los últimos cinco días de los diez que duraba la prueba y en los que se administraba hormona de crecimiento. También comprobamos un fuerte descenso en los casos deficitarios de Serina y Treonina plasmáticas tras la administración de hormona de crecimiento⁽¹⁸⁾.

Ante la sospecha de hipotiroidismo practicábamos un Reflexograma o medida del tiempo de relajación del tendón aquileo, alargado en aquellas situaciones de hipofunción tiroidea.

La generalización de la medición plasmática de la hormona de crecimiento⁽¹⁶⁾ supuso la desaparición de estos tests, muy válidos en su momento.

Tests actuales más utilizados para medir la concentración plasmática de hormona de crecimiento: test de 20 minutos de ejercicio simple en ayunas, test de ITT (tolerancia a la insulina), test de Clonidina, de Glucagón-Propranolol o la secreción espontánea durante el sueño. El test de Arginina ya hace años que no se usa.

La medición del IGF-I, inicialmente denominado Sulfation factor, después Somatomedina-C, disminuye en casos deficitarios de DHC o de hormona de crecimiento inefectiva y se normaliza tras la administración exógena de esta hormona. La medición de IGF-I es imprescindible para el diagnóstico del síndrome de Larón quien, en 1966, con Pertzalan y Mannheimer⁽¹⁹⁾, describieron por primera vez casos de individuos con BTS de características clínicas similares a las del déficit de hormona de crecimiento, aunque, paradójicamente, con una elevada concentración de dicha hormona. Posteriormente se demostró el defecto genético molecular del receptor hepático de la hormona de crecimiento.

Más de treinta mutaciones del eje hormona de crecimiento-IGF-I-descritas⁽²⁰⁾, son responsables de la ausencia (Tipo IA), o déficit de la hormona de crecimiento selectivo o asociado al de otras hormonas hipofisarias y del IGF-I. Estos hallazgos moleculares permiten aclarar la génesis, su clasificación, expectativas y consejo genético de muchos, aunque no de todos, estos cuadros clínicos.

La Biosíntesis de la hormona de crecimiento ha supuesto que la transmisión de virus priones y la consiguiente encefalitis de Creutzfeldt-Jacob, provocados por la hormona de crecimiento de extracción de hipófisis humanas, contaminadas con dichos virus, hayan desaparecido en las últimas décadas.

No cabe duda que estos últimos progresos diagnósticos y terapéuticos han supuesto un cambio histórico. Lo que aún queda por desear es que la Baja Talla Severa, BTS, deje de ser motivo de discriminación social.

Los avances del diagnóstico y tratamiento de estos cuadros clínicos relacionados con la hormona de crecimiento han sido impresionantes, pero no podemos olvidar el componente afectivo del médico de cabecera, pediatra en nuestro caso, que debe estimular la confianza del paciente en sí mismo haciéndole saber que cuenta con nuestra amistad y apoyo en todos sus problemas. Todo esto es fundamental para conseguir su integración plena en la sociedad en la que convive.

Esta reflexión que hacíamos en 1971, en nuestro querido Boletín, sigue siendo muy válida hoy día, casi medio siglo después.

Agradecimientos: al Gobierno de Aragón, que a través de las Consejerías de Sanidad ha apoyado las actividades de la Fundación-Centro Andrea Prader; a Ibercaja por su apoyo al Centro Andrea Prader desde su creación en 1980 y a Pablo Bailo y Alberto Beamonde, informáticos del Hospital Miguel Servet y a María Aznar y Cristina Tejerina por su colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buffon. Supplement à l'Histoire naturelle, T.IV, 505-512, Paris 1777.
2. Wood, EJ. Giants and Dwarfs 236-446, London 1868.
3. Haliburton RG. How a Pygmy Race was found in North Africa and Spain and papers on other subjects Proc. of the American Association from the Advancement of Science. P 1-96, Toronto 1896.
4. Jomandes: De Getarum sive Gothorum origine et rebus gestis. Historia Gothorum, Vandalorum et Langobardorum ab Hugone Grotio. Cap. 35, p. 661, Amstelodami 1655.
5. Kundrat H.: Ueber Wachstumsstörungen des menschlichen Organismus. Schriften des Vereines zur Verbreitung naturwissenschaftlicher Kenntniss in Wien. Bd. 31,s 327, Wien 1891.
6. Paltauf A. Ueber den Zwerwuchses in anatomischer und gerichtsarztlicher Beziehung. Wiwn 1891.
7. Gilford H. Ateleiosis: a disease characterized by conspicuous delay of growth and development Plates. Medico-Chirurgical Transactions. Vol 85, p. 305, London 1902.
8. Rischbieth H, Barrington A. Treasury of Human Inheritance. Vol 1, p. 355, 1912.
9. Cushing H. Pituitary Body and its Disorders. J. B. Lippincot Co., Philadelphia 1912.
10. Evans HM, Long JA. The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity and oestrus cycles of the rat. Anat. Rec. 21, 62, 1921.
11. Koch W. Zur Frage des hypophysären Nanosomie. Verh. Dtsch. Path. Ges 21, 274, 1926.
12. Hewer TF. Ateleotic Dwarfism whit normal sexual function: a result of hypopituitarism. J. Endocr. 3, 397, 1944.
13. Li CH, Evans HM. The isolation of pituitary growth hormone Science 99, 183. 1944.
14. Li CH, Liu WK, Dixon JS. Human pituitary growt hormone XII. The aminoacid sequence of the hormone. J. Amer Chem. za Soc. 88, 2050, 1996.
15. Raben MS. Treatmen of a pituitary dwarf with human growth hormone. Letter to Editor. J. clin. Endocr. 18, 901, 1958.
16. Glick S, Roth J, Yalow R, Berson S. Immunoassay of human growth in plasma. Nature, London 1963.
17. Ferrández Longás A, Peralta A. Principales trastornos del sistema hipotálamo hipofisario relacionados con la hormona de crecimiento. Boletín de la Sociedad Aragonesa de Pediatría, Vol. II, Num 6, pgs 29-44. Noviembre-diciembre 1971.
18. Zachmann M, Prader A, Ferrández Longás A, Illig R. Evaluation of GH Deficiency by Metabolic Tests. Excerpta Medica, n. 236, p 20. Abstract n 33. Second International Symposium on Growth Hormone. Milan 5-7 May.1971.
19. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. Genetic Pituitary Dwarfism with High Serum Concentration of Growth Hormone: a New inborn Error of Metabolism? Israel J. Med. Sci. 2, 152, 1966.
20. Domené S, Domené H. Genetic Mutations in the GH/IGF Axis. Ped. Endocrinol. Rev. Vol 16 (Suppl 1), 39-62, 2018.