

COMPLEJIDAD DEL **CRECIMIENTO**

Dr.Horacio Lejarraga

Jornadas de Auxología

Sociedad Argentina de Pediatría

**International Association for the
study of human growth and
clinical auxology**

Octubre 2012

International Association of the Study of Human Growth and Clinical Auxology.

ISGA

Fundada por James Tanner y Frank Falkner, 1976

Secretario General: Horacio Lejarraga

Comisión Directiva: Lodovico Benso, Noel

Cameron, Phyllis Eveleth, Virginia Fano,

Giulio Gilli, Francis Johnston, Michele Lampl,

Mercedes Fernandez de Blanco,

Silvano Milani, Ivan Nicoletti Lawrence Schell,

Babette Zemel

Amigos de ISGA

Tim Cole

Michael Hermanussen

Robert Malina

John Himes

Luis Vargas

Lynn Ahmed

Robert Fogel

Crecimiento



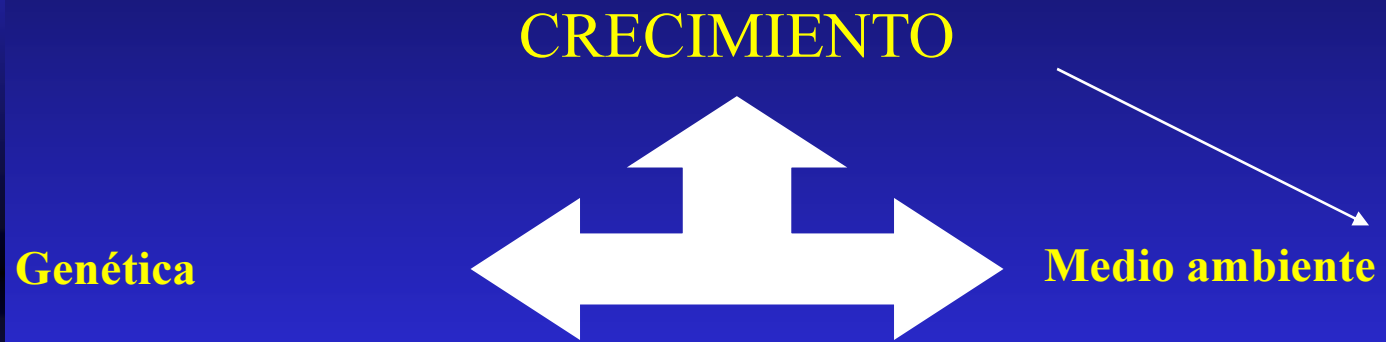
10^{26}

100,000,000,000,000,000,000,000,000,000,

Primera idea

El crecimiento, así como toda otra manifestación del ser humano, es el resultado de tres factores: el programa genético, el medioambiente y la interacción entre ambos

MODELO GENERAL



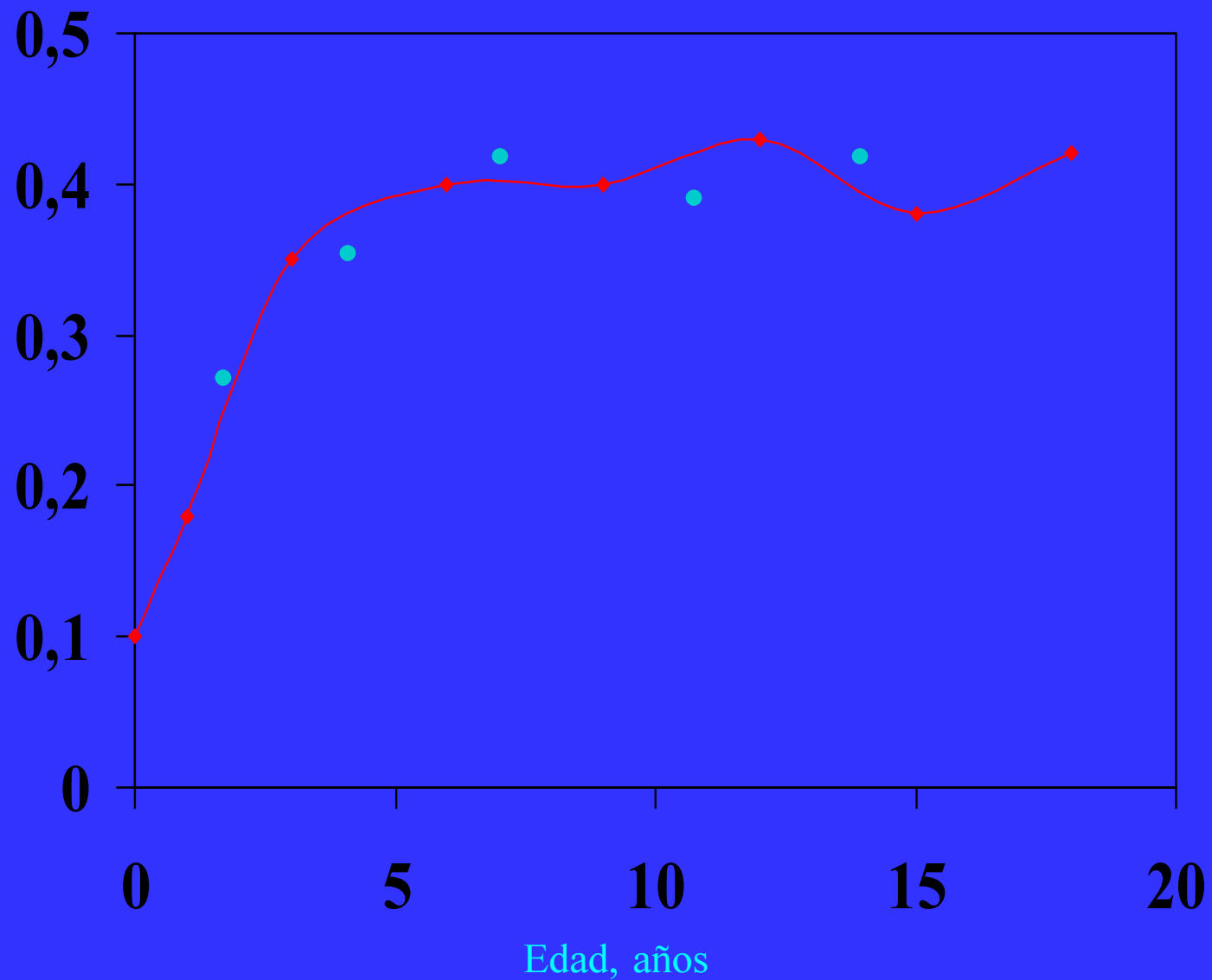
Segunda idea

Aún en los problemas de etiología genética mendeliana, hay
interacción con otros genes, que es de naturaleza
multifactorial



Coefficientes de correlación entre la estatura a distintas edades y la estatura media parental

R



DS de la estatura adulta en población general y en acondroplasia

Población

acondroplasia

General

6,0 cm

6,1 cm

Tercera idea

La multiplicidad de factores

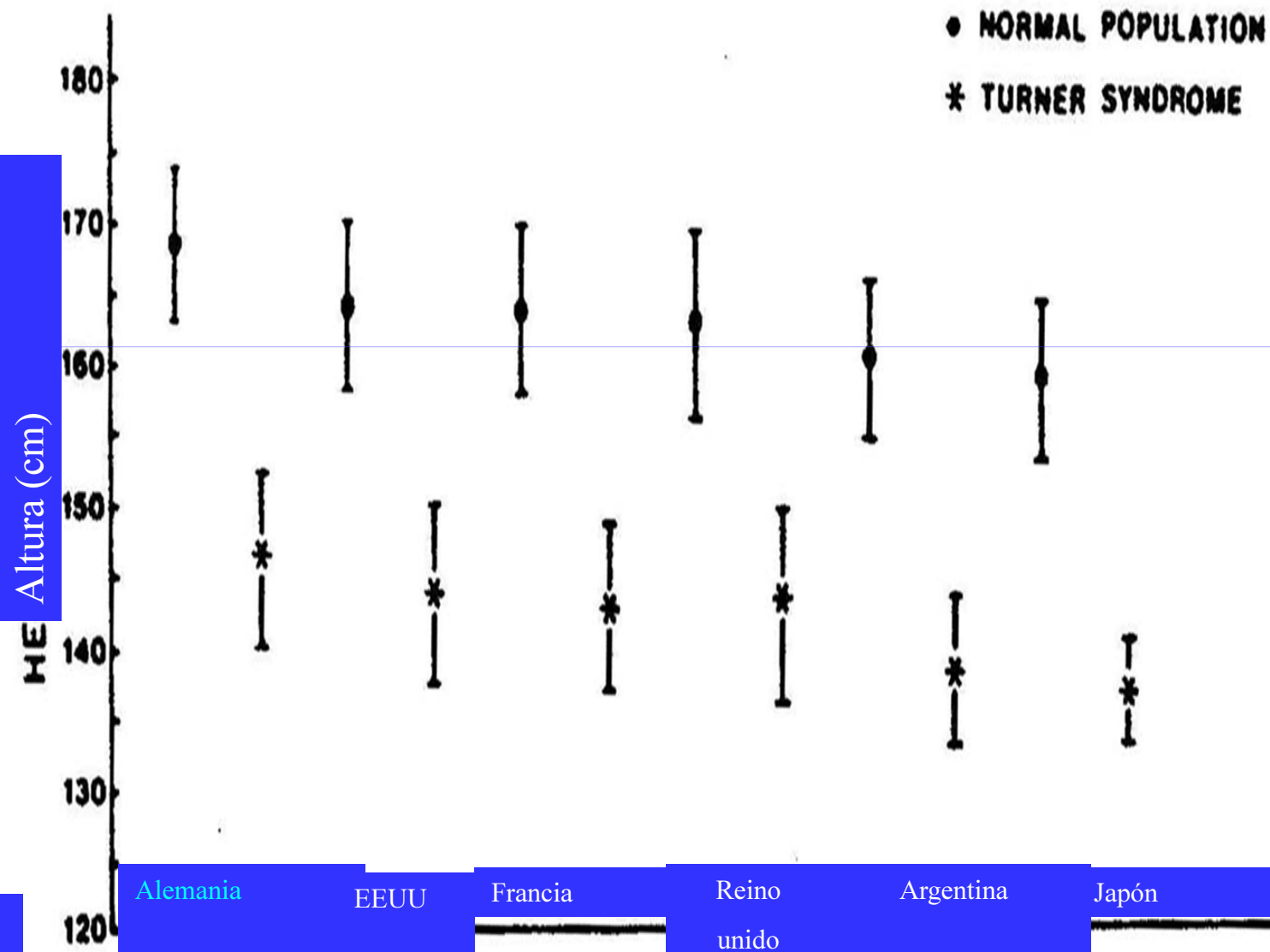
medioambientales que influyen sobre

la variación de la estatura entre países,

mantienen su influencia en las

enfermedades genéticas

Altura final adulta de población general, (mujeres, y de pacientes con síndrome de turner



Síndrome de Turner

ESTATURA

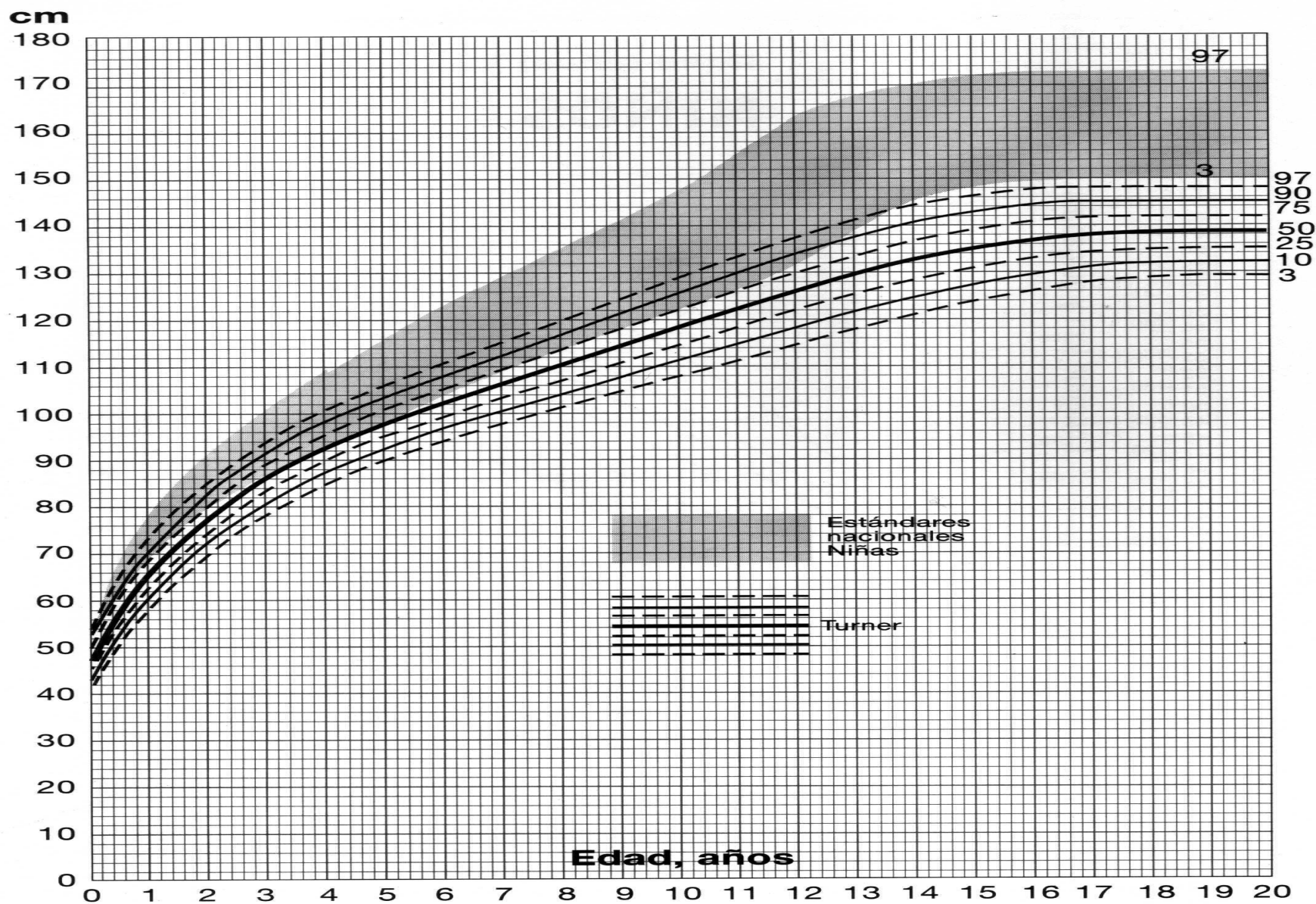


Gráfico preparado por lejarra sobre datos publicados por garcía-Rudaz et al. Annals of human biology 1995, 22:533-544

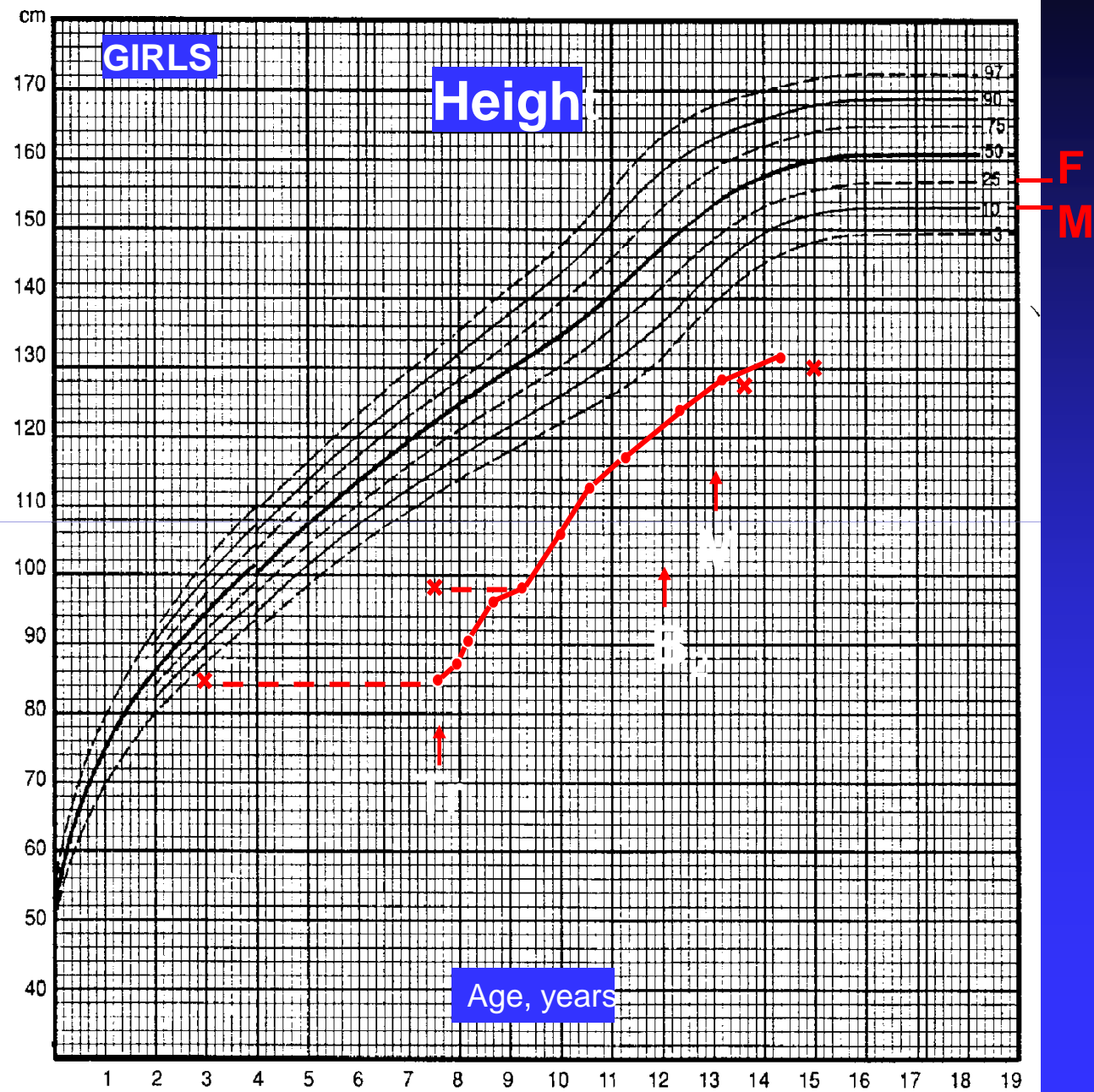
Cuarta idea

Hay enfermedades con retardo

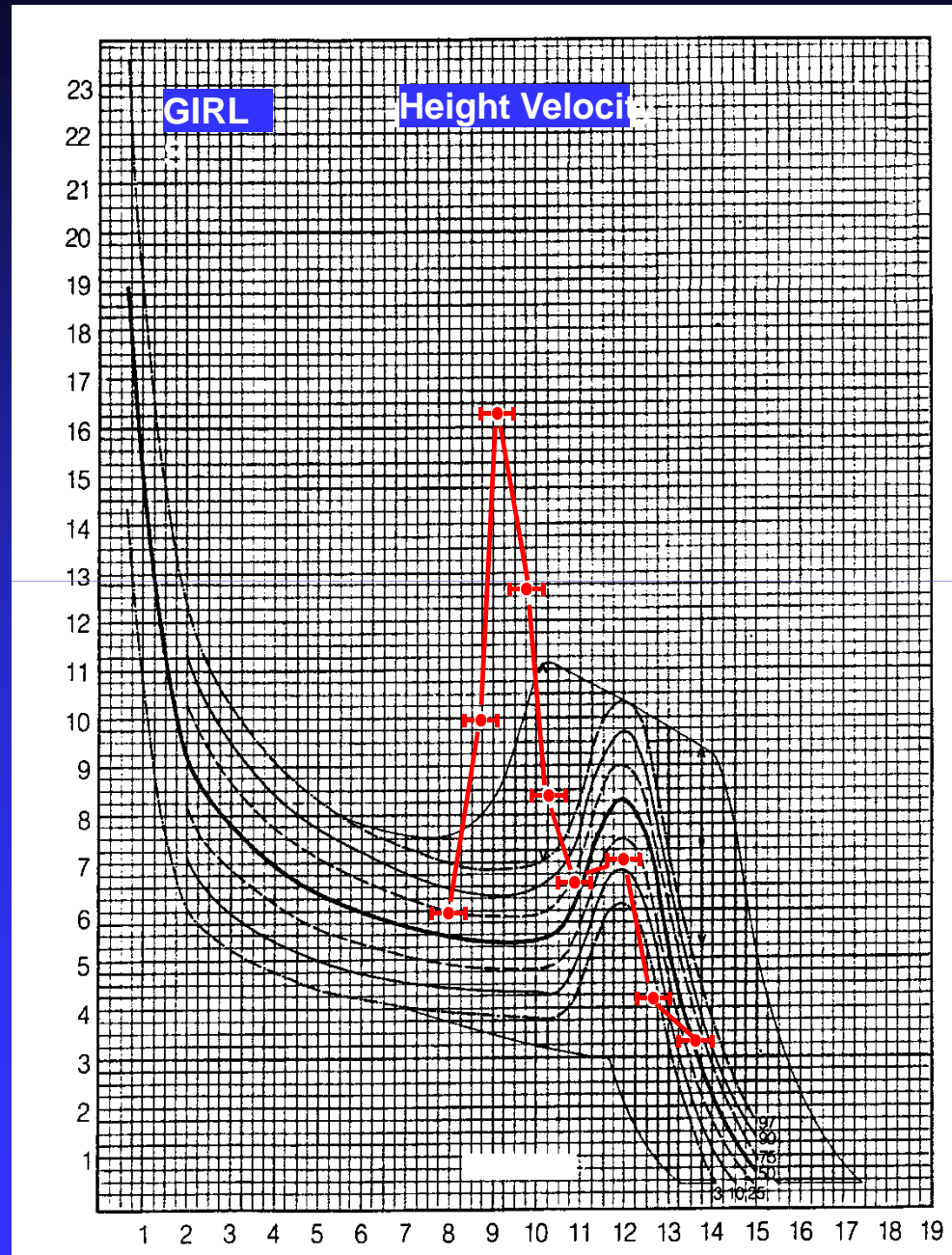
de causa unifactorial, y otras

de causa multifactorial

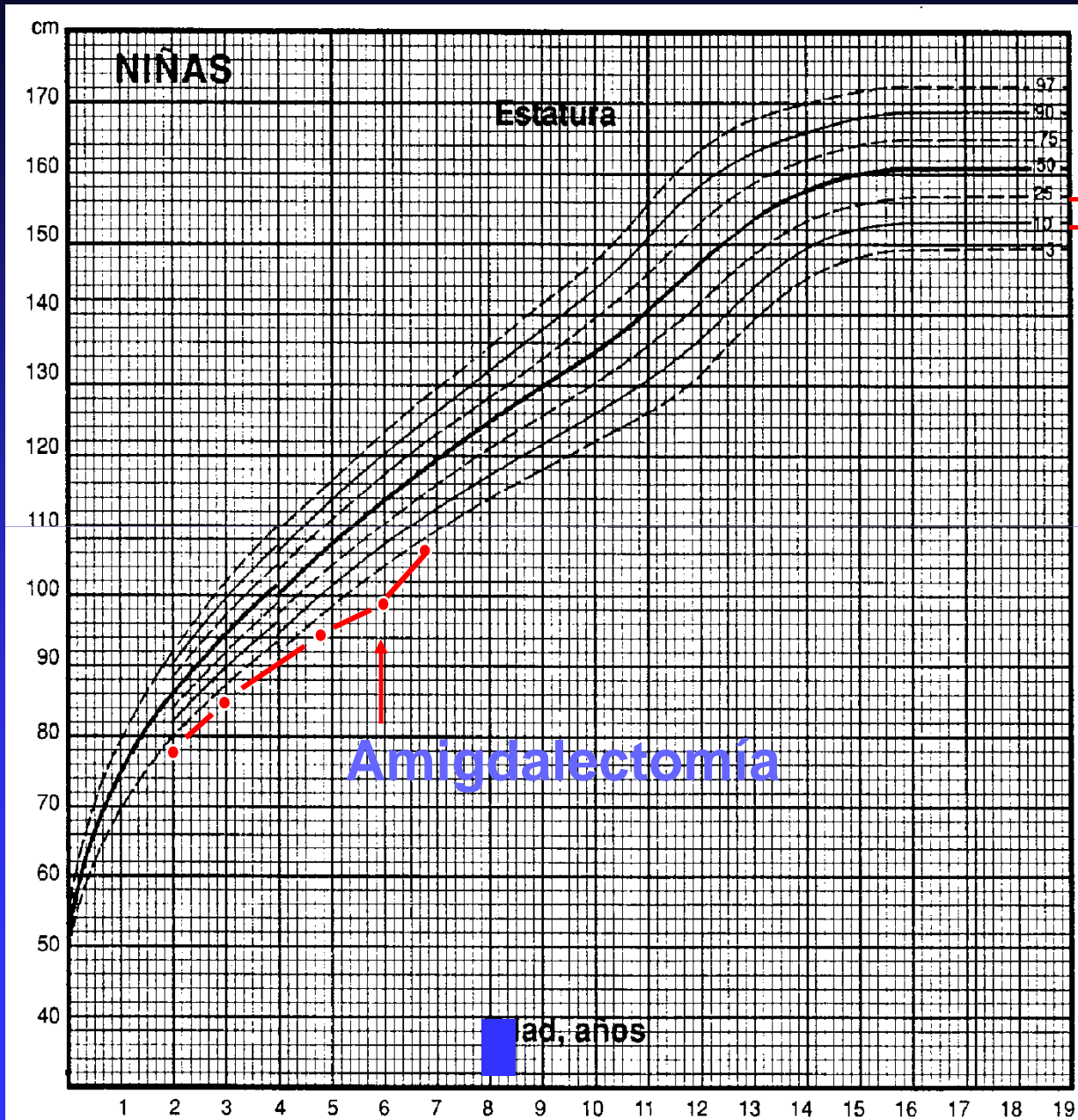
ACIDOSIS TUBULAR RENAL



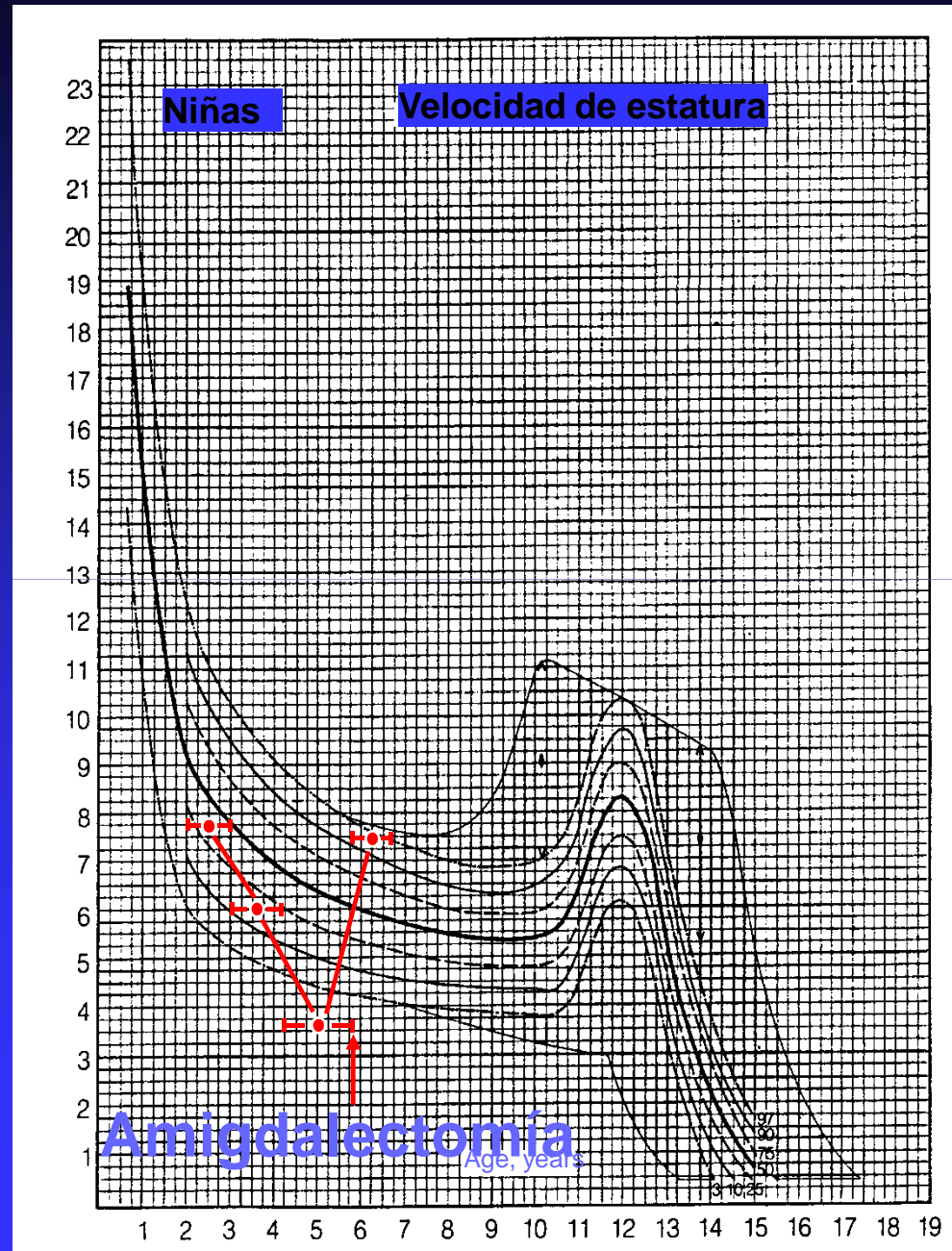
ACIDOSIS TUBULAR RENAL(velocidad)



HIPERTROFIA AMIGDALINA



HIPERTROFIA AMIGDALINA



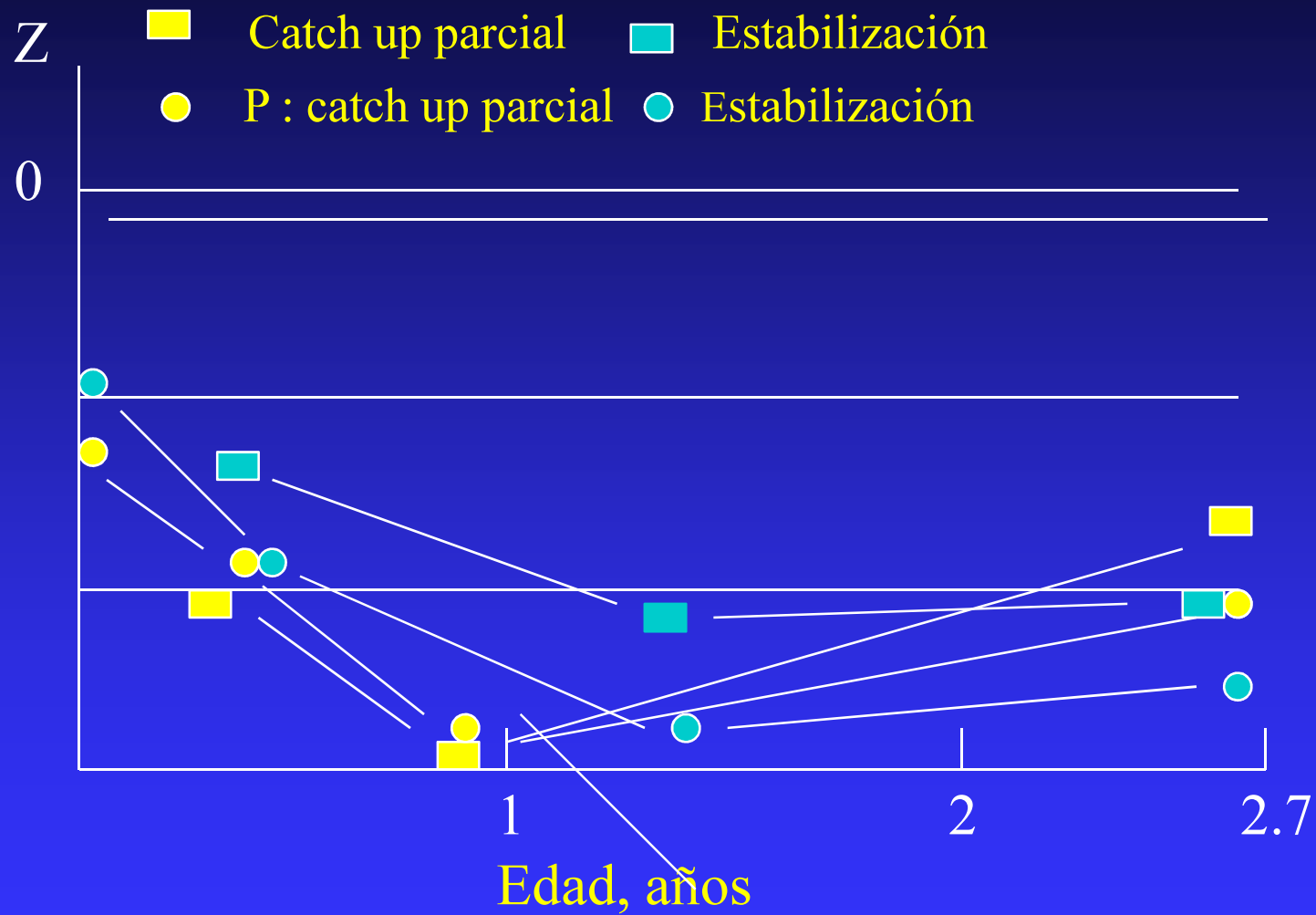
Causas de retardo del crecimiento en la hipertrofia amigdalina

- disminución de la ingesta
- disminución de la saturación de oxígeno
- alteraciones del sistema HC-igf-1

Causas del retardo del
crecimiento en la
insuficiencia renal crónica

- Disminución de la ingesta
- Anemia
- Acidosis metabólica
- Resistencia a la insulina
- Malabsorción de calcio
- Hiperparatiroidismo
- Acumulación de metabolitos de la urea
- Alt. del metabolismo fosfocálcico
- Alt. del sistema IGF – 1
- Desnutrición

Programa de atención de niños con retardo del crecimiento no orgánico
Breitman F, Lejarraga H, Fano V, del Pino M, Caíno S, AAP, 2005



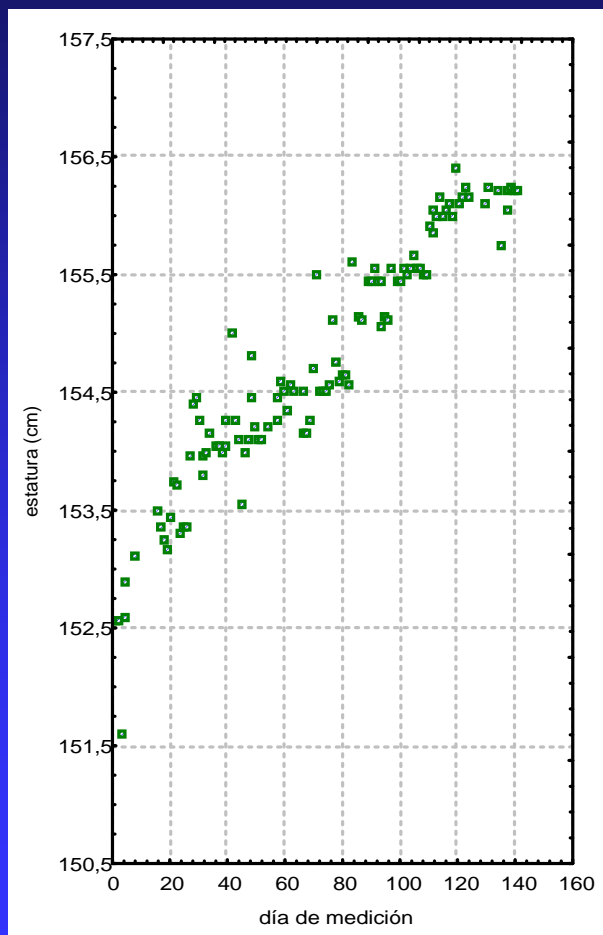
Quinta idea

El crecimiento no es un proceso ni continuo ni suave

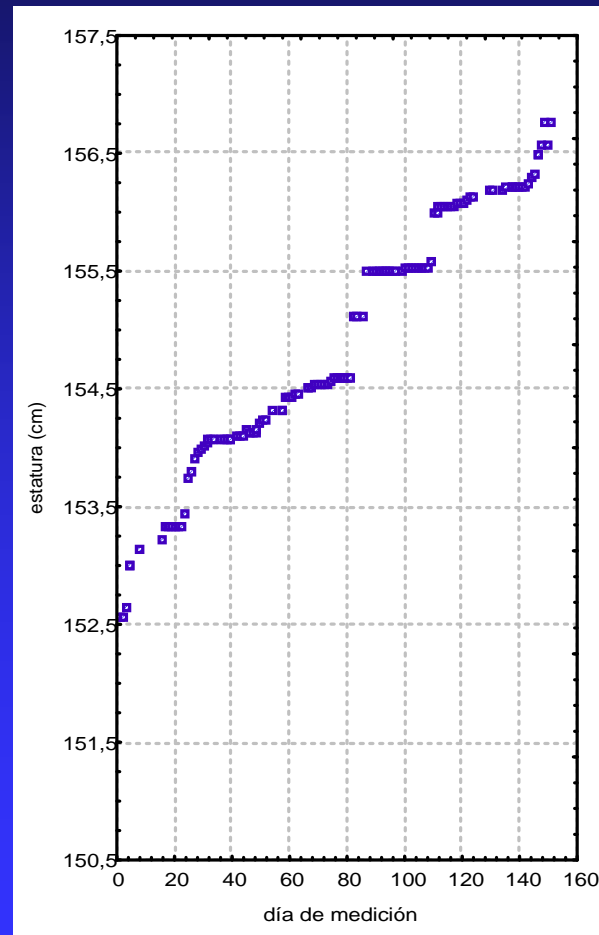
(Michelle Lamp)

Mediciones diarias de estatura (CAÍNO Y COL, 2008)

Datos crudos

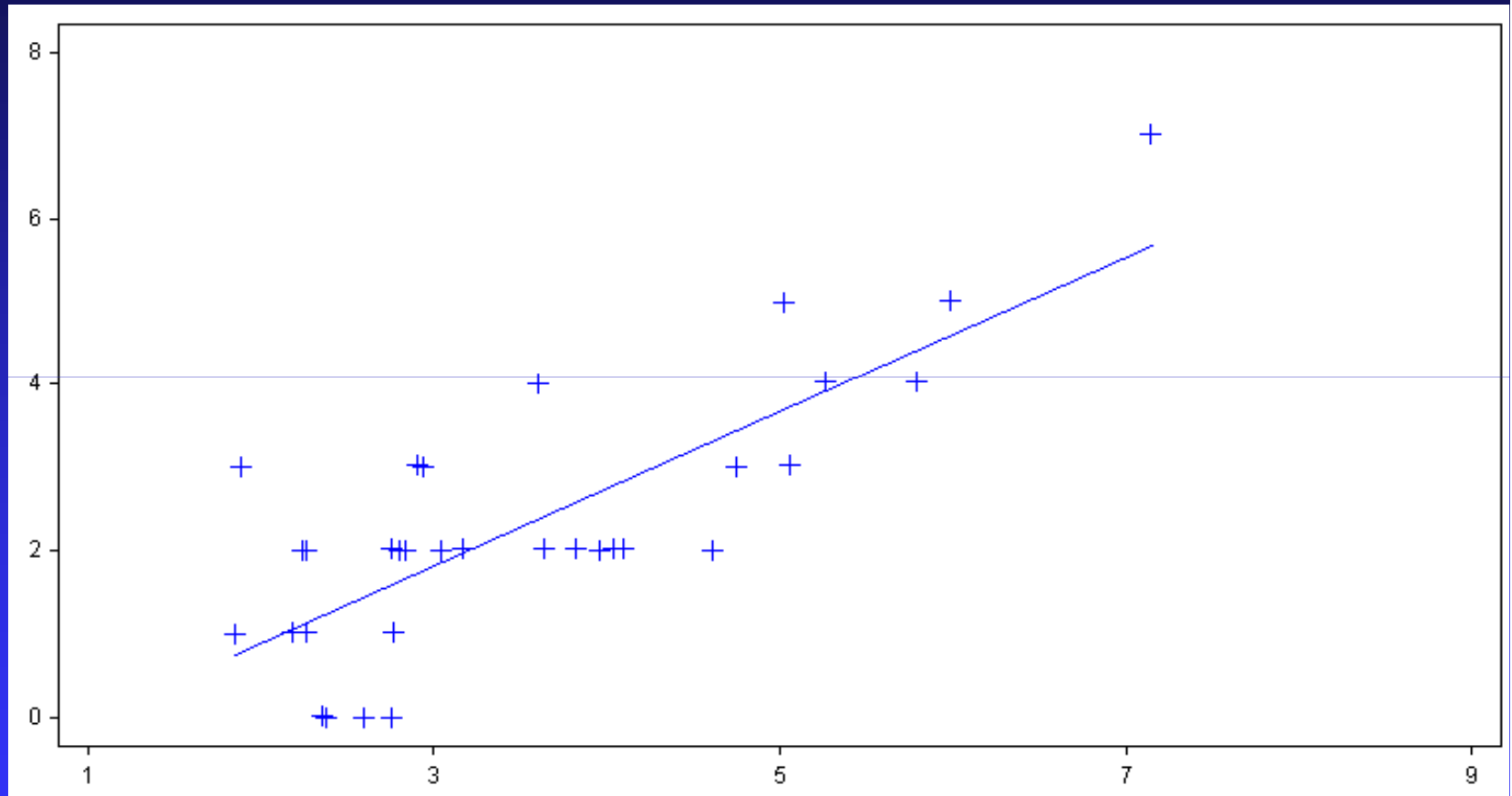


suavizados



Numero
de saltos

Relación entre el número de saltos y el crecimiento total en 6 meses. Caíno y col.2008.



Crecimiento total durante el periodo
estudiado (cm)

Bases celulares de la osificación endocondral

Epifisis

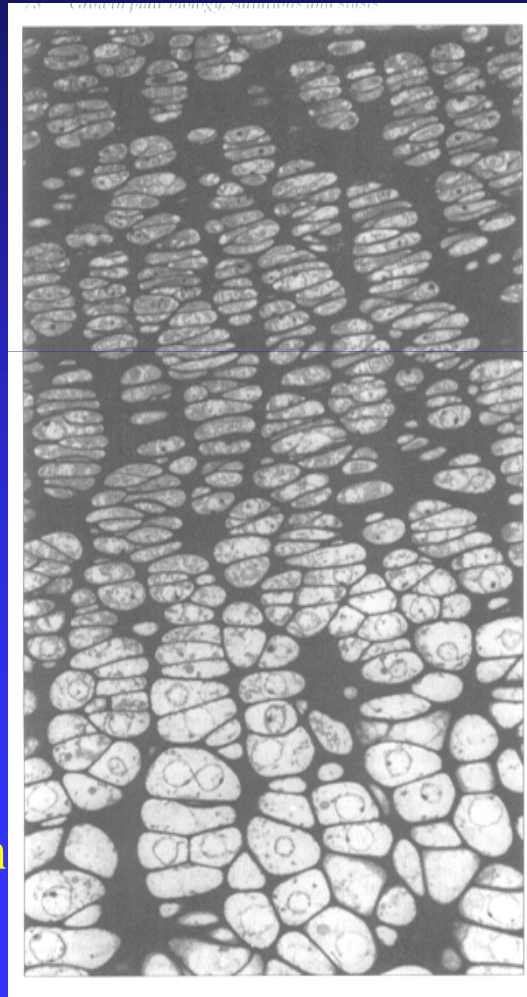
zona
proliferativa

pre-
hipertrófica

hipertrófica

apoptosis, invasión
vascular,

reemplazo por hueso



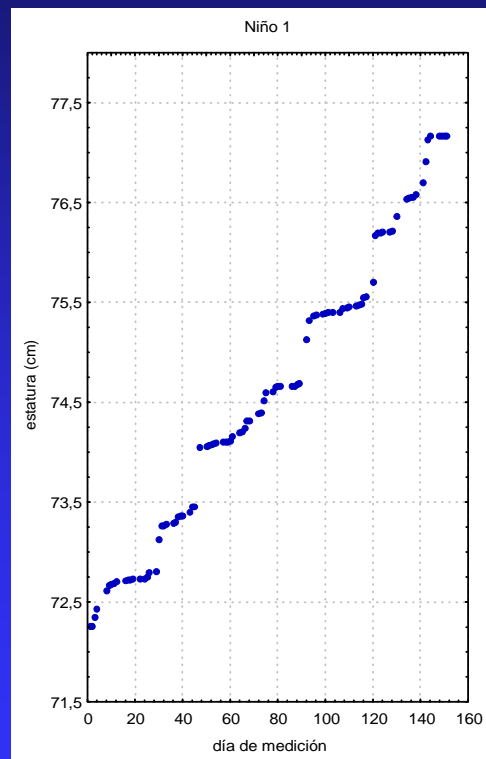
Tibia proximal de una rata de
19 días de vida (1069
um/24hs)

Metafisis

N J Wilsman et al. (1995)

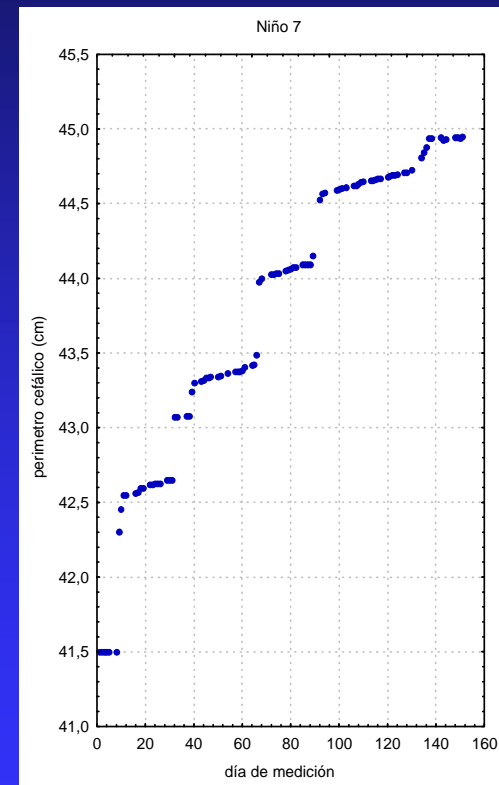
Niños menores de un año de edad

Longitud CORPORAL



Error de medicion: 0,12 - 0,20 cm

Perímetro cefálico

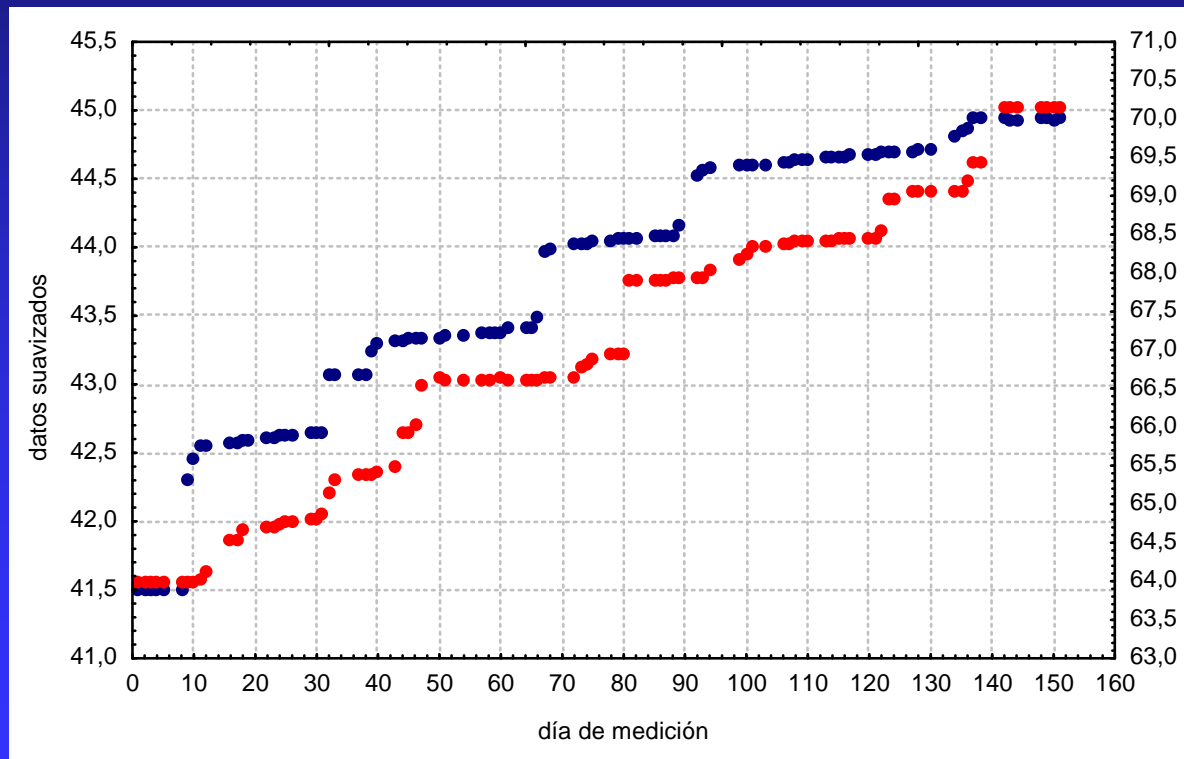


Error de medicion: 0,08 - 0,15 cm

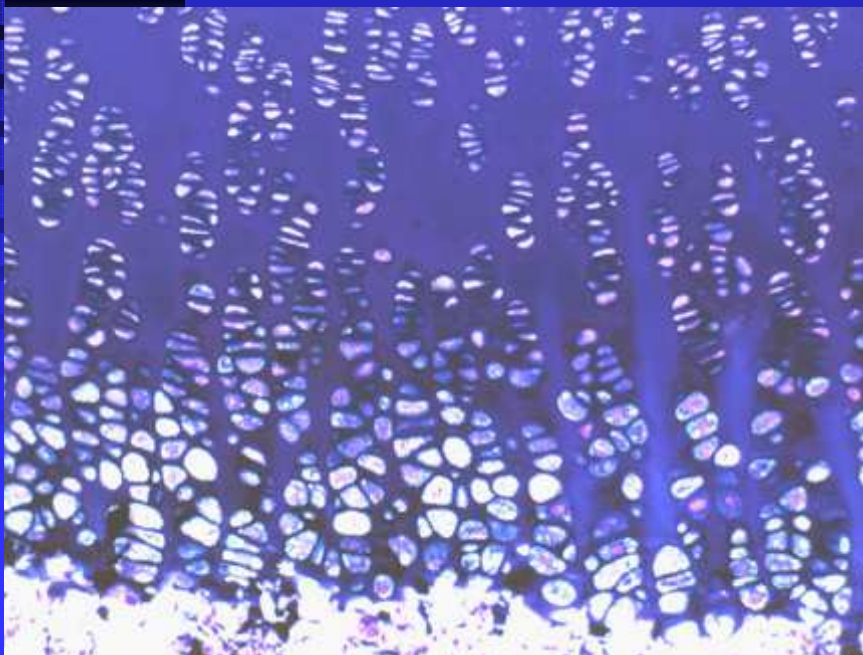
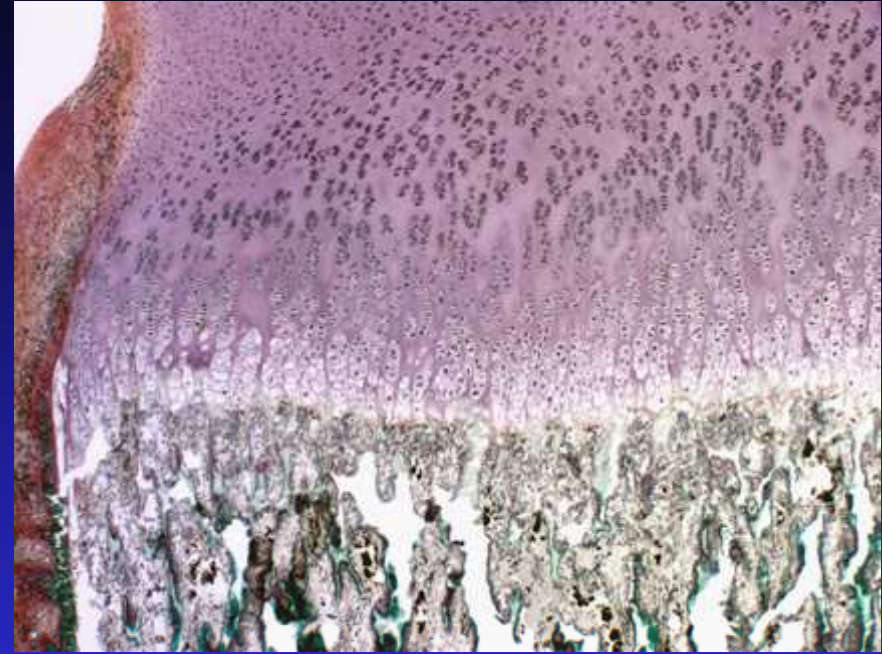
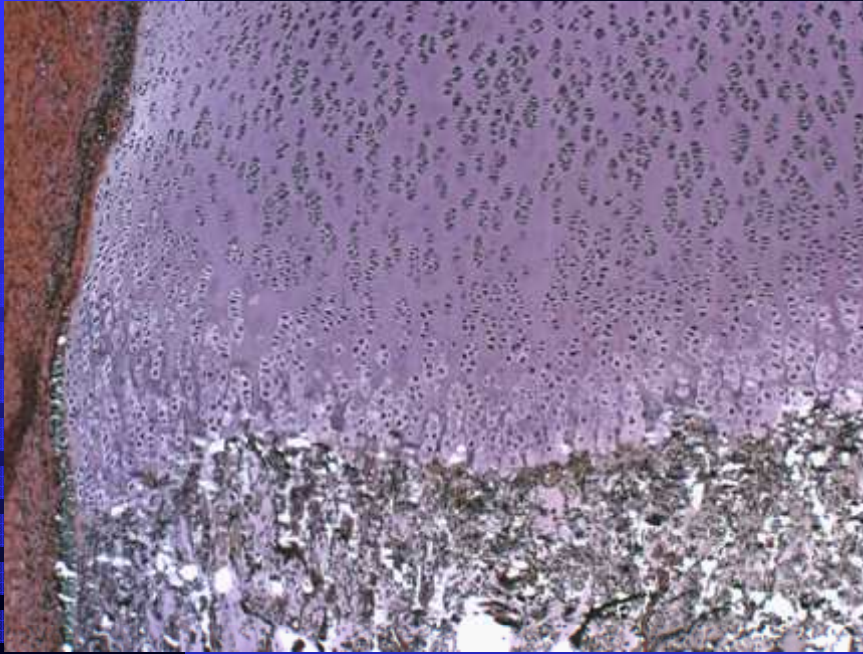
Crecimiento de la longitud

corporal y del perímetro cefálico

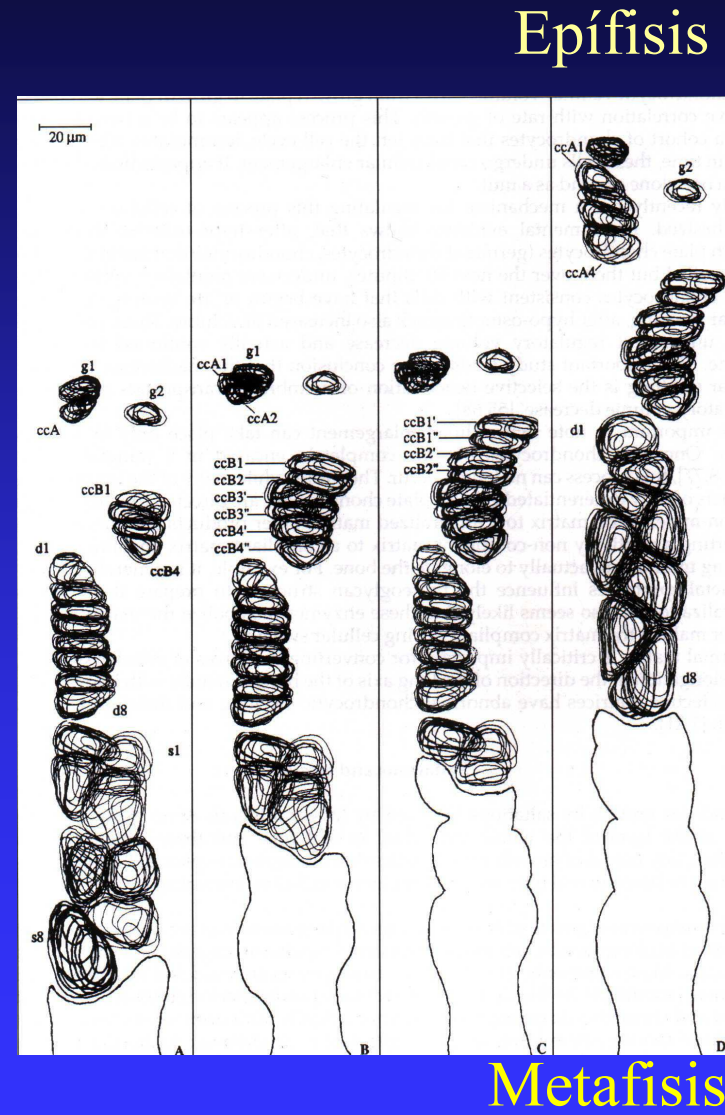
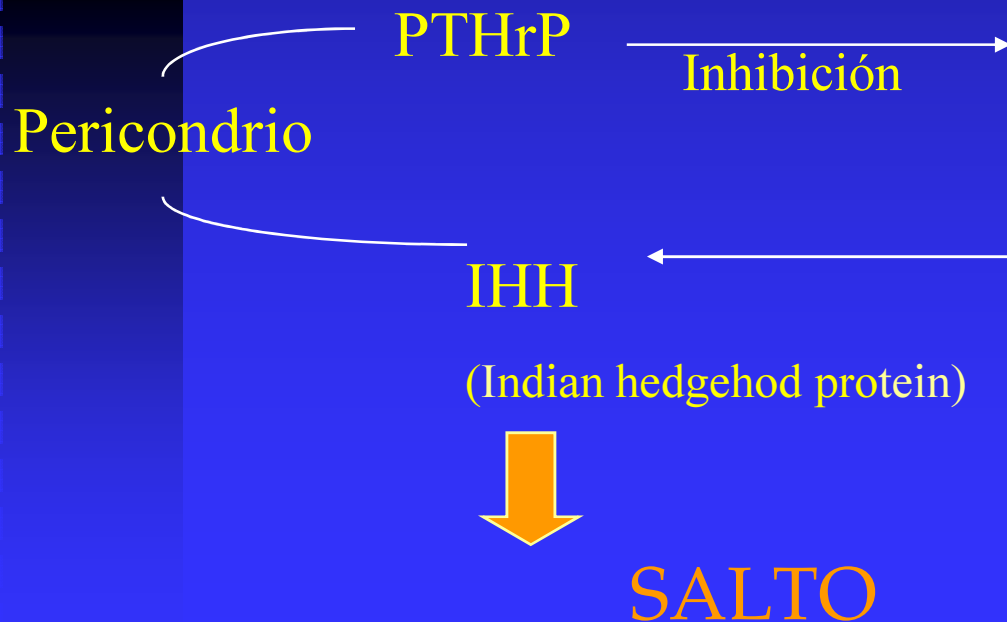
Niña de 6 meses de edad



cartílago de crecimiento



Mecanismo del "salto"



N J Wilsman et al. (1999)

Sexta idea

- Hay numerosos sistemas reguladores del crecimiento que actúan a nivel del cartílago

Regulación molecular en el cartílago de crecimiento

- Sistema GH-GHRH-Somatostatina-IGF1-Leptina-IGF2
- Sistema IHPP relacionado con la PTH (braquidactilia A1)
- Sistema PTH-Protein-kinasaA
- Colágeno tipo 2 (displasia campomélica)
- Factor de crecimiento endotelial
- Metaloproteinasa -9 (apoptosis e invasión vascular)
- Factor de crecimiento transformador
- Proteína morfogénica del hueso
- Sistema TGF-ATF-2 Transcription factor)
- Sistema CBF-A1 (displasia cleidocraneal)
- DDR-2 (discoidon-domain receptor) (Robinow y braquidactilia C)
- Sistema CTGF (Factor de crecimiento del tejido conectivo)
- Factor de crecimiento epidérmico
- Factor de crecimiento fibroblástico (tanatofórico, etc)
- Fibrilina (síndrome de Marfan)

Séptima idea

Fenómenos auxológicos tempranos se asocian a alteraciones metabólicas, del crecimiento y la maduración física

- Hipótesis de Barker
- Excesiva ganancia de peso en el primer año de vida →

Hipótesis de Barker

El bajo peso en el período perinatal se asocia a mayor nivel de colesterol, mayor prevalencia de síndrome metabólico y, mayor mortalidad por ECV

¿ Programación metabólica en el período prenatal ?

Ganancia rápida de peso primeros dos años

Mayor adiposidad central en adultos

Mayor prevalencia de obesidad

Menarca temprana

Aceleración de la edad ósea en adolescencia

Mayor prevalencia de obesidad en el adulto y riesgo
CV

Resistencia insulínica

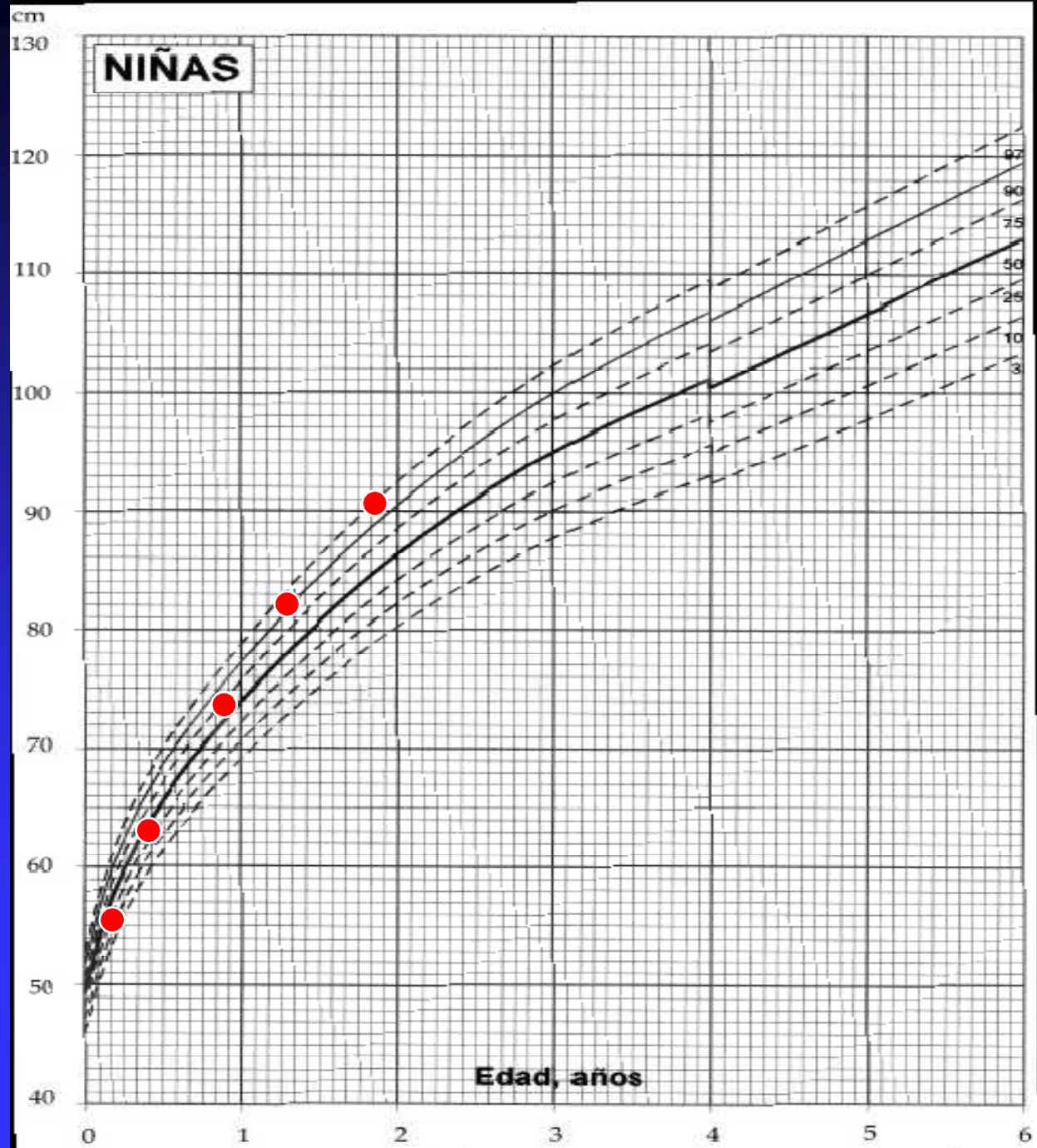
Disfunción de células beta

Adrenarca acelerada

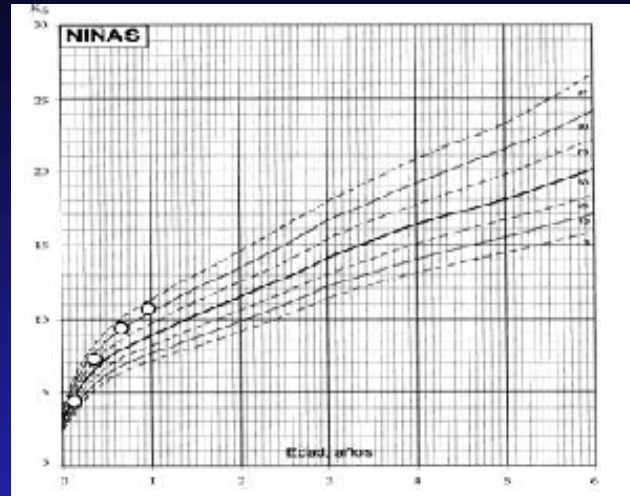
IGF alta

Esteroides sexuales libres

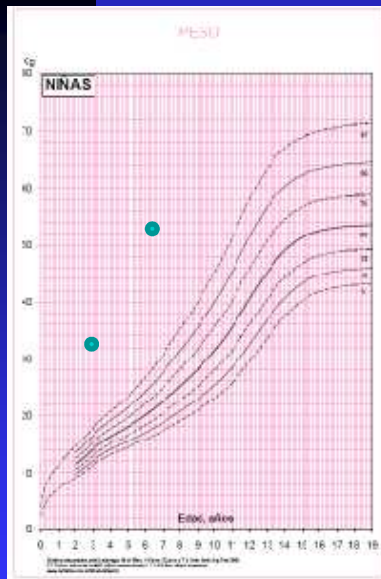
Aceleración de pulsos de GH-Rh, y de HL de Gonadotrofinas



Ganancia alta de peso en el primer año



Pubertad adelantada



Peso en edad escolar y adolescencia



Resistencia a la insulina



Edad ósea adelantada

¿ EXISTE UNA OBESIDAD AUXOGÉNICA ?

Crecimiento

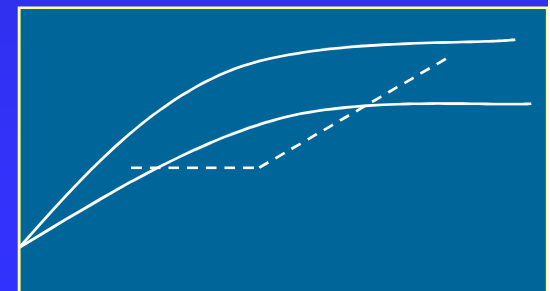
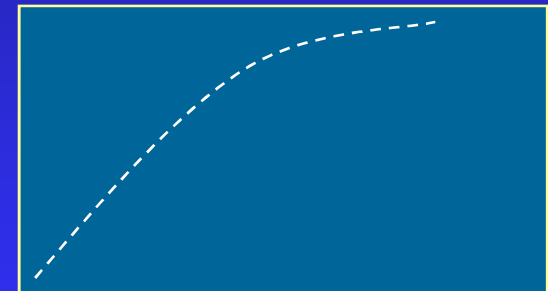
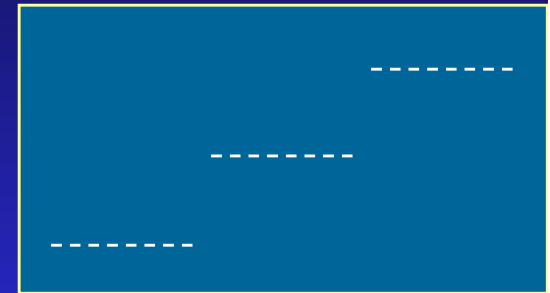
Proceso multisistémico, de alto consumo de energía, resultado

de :

Fenómenos estocásticos

Fenómenos determinísticos

Fenómenos de homeorrexis



Octava idea

EL CRECIMIENTO ES EL ESPEJO
DE LA SOCIEDAD

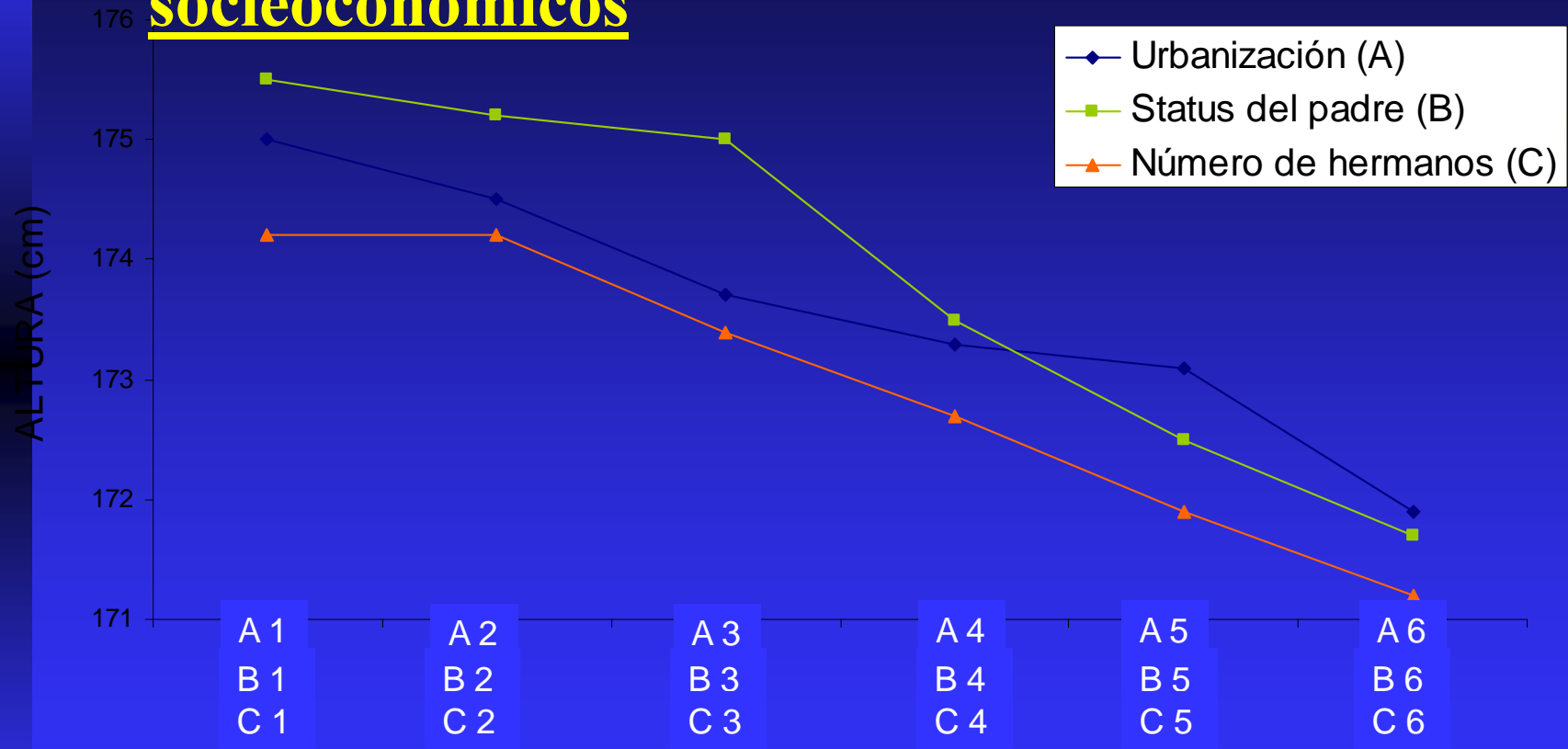
Categorías de variación en modelos de crecimiento

- Gradientes
- Tendencias (secular)

Estatura media de 12.711 conscriptos

polacos y tres diferentes factores

socioeconómicos



Buenos Aires, 1938 - 1981

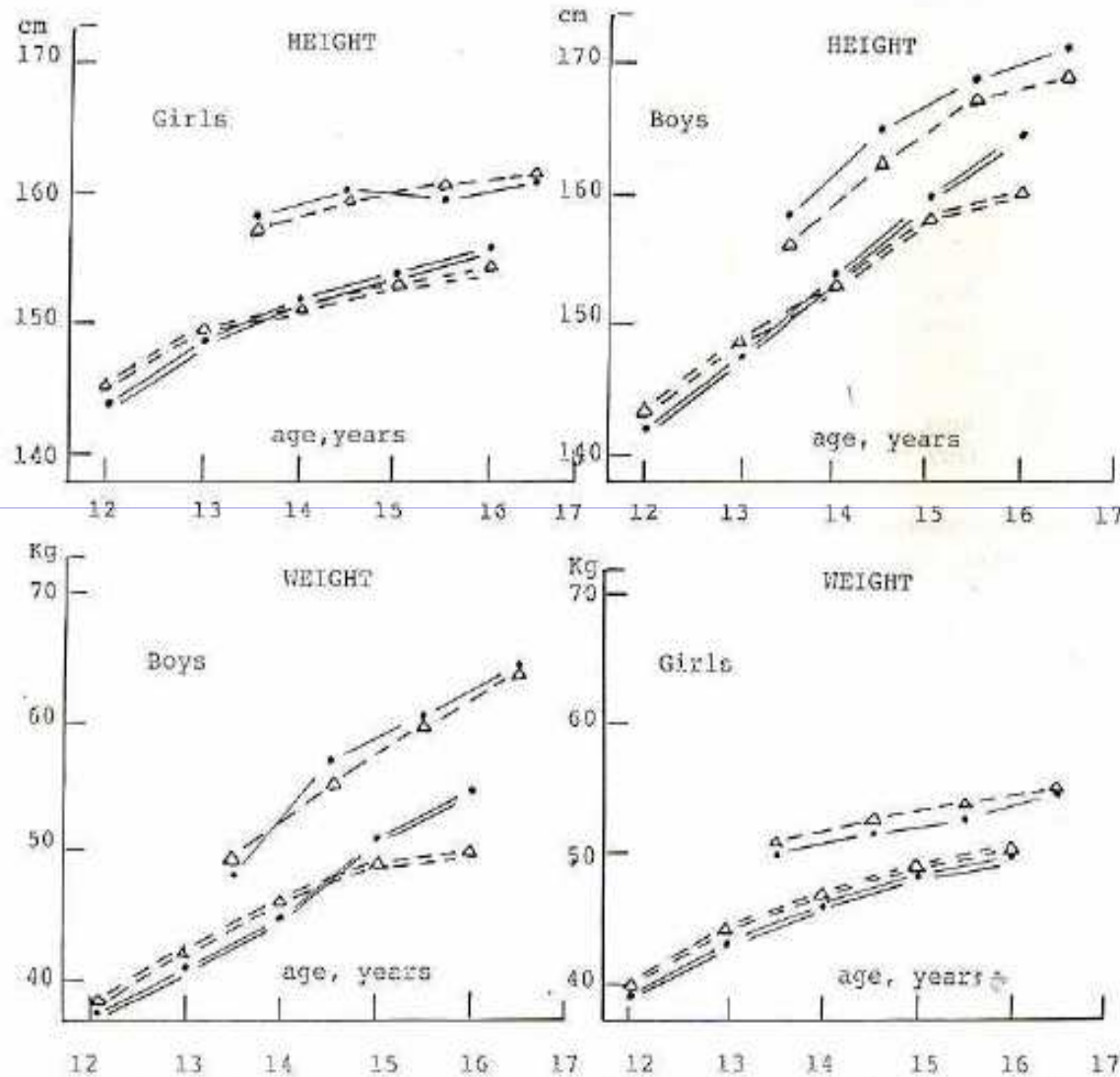


Fig. 2. Secular trend in height and weight in the city of Buenos Aires and in the province of Entre Rios. (●—● Entre Rios 1981, Δ—Δ Buenos Aires 1981, ● = ● Entre Rios 1950, Δ - - Δ Buenos Aires 1938).

Argentina, DS de peso y talla adulta, por regiones

ESTATURA MEDIA (en puntajes estandarizados)
POR REGION POSTAL ARGENTINA

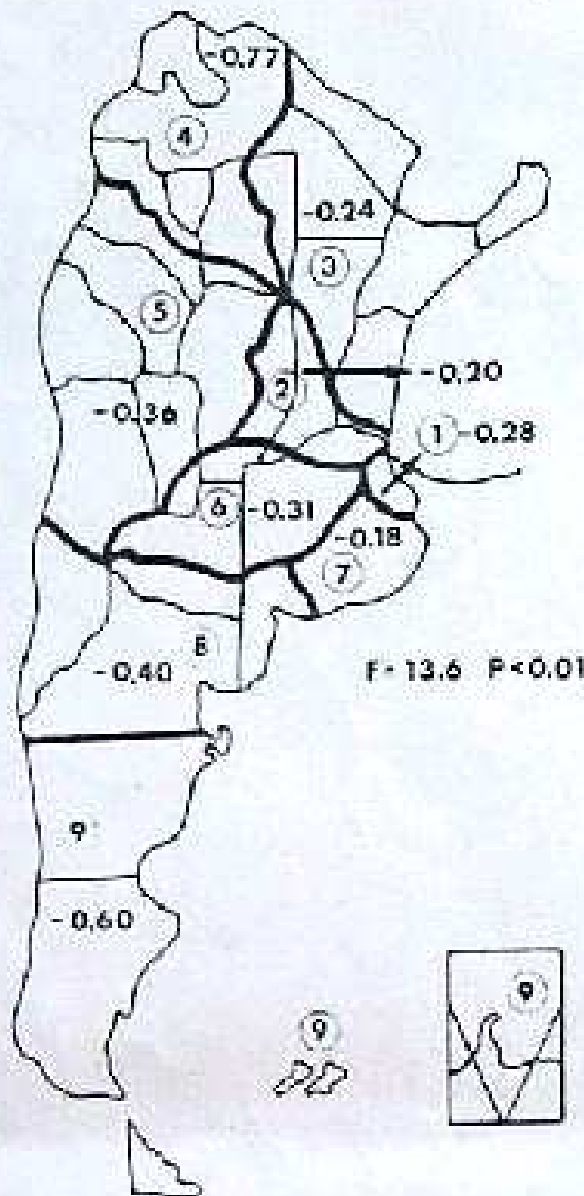


Figura 3a

PESO MEDIO (en puntajes estandarizados)
POR REGION POSTAL ARGENTINA

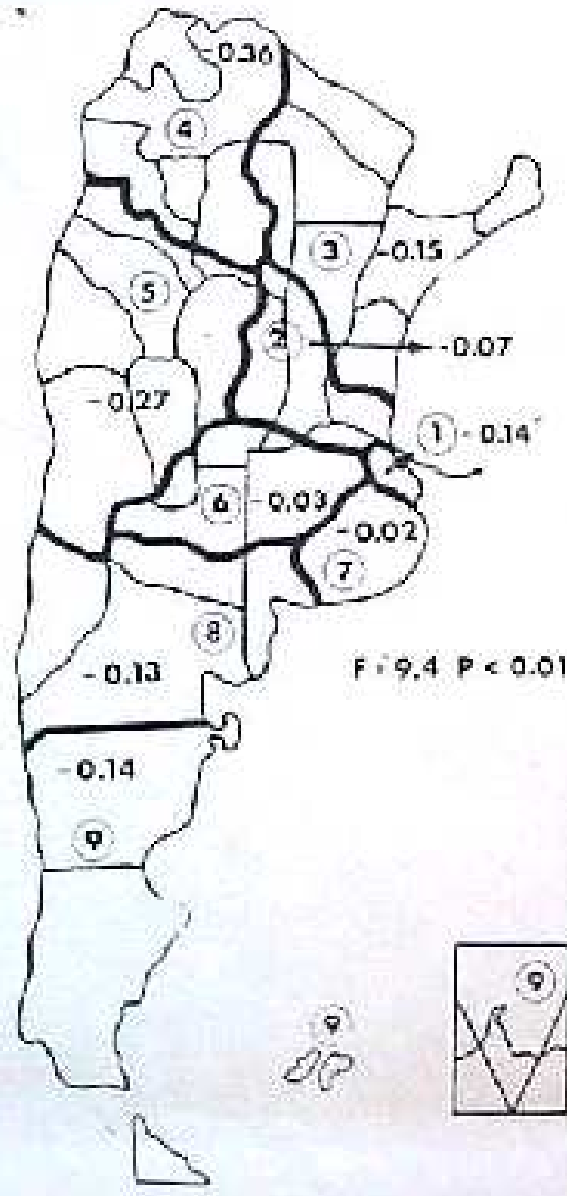


Figura 3b

**Coeficientes de correlación entre peso ó estatura,
e indicadores de salud**

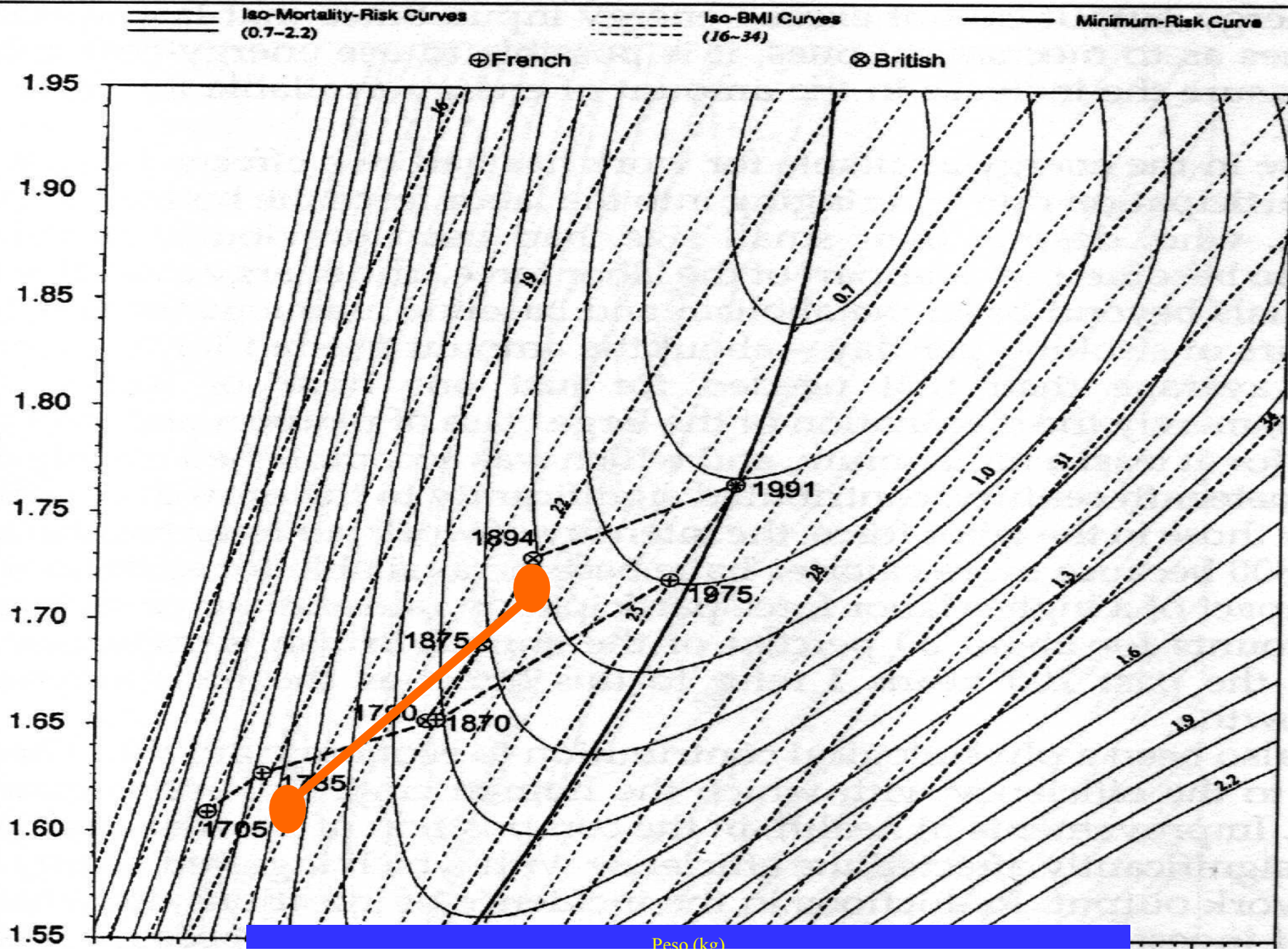
	PESO	ESTATURA
Mort. Infantil	- 0.748	- 0.381
Mort. Perinatal	- 0.866	- 0.519
Mort. 1 - 4	- 0.613	- 0.604
% familias pobres	- 0.852	- 0.620

**El crecimiento es el espejo moral de la
sociedad**

¿ Cómo usan el crecimiento los
economistas ?

(Novena idea)

Normograma de Walters



Mortalidad / 1000 habitantes

Buenos aires

Edad	1938	1987	1992
50-59	23.0	8.7 (-62.1 %)	8.0
60-69	44.5	19.7 (-55.7 %)	18.0
General total	10.5	12.6	12.0

La interacción bidireccional

crecimiento – medioambiente da

origen a un proceso inédito en la

evolución humana

Novena idea

Tecnofisioevolución

Interacción entre progreso

tecnológico y cambio que ha producido

una forma De evolución humana de

carácter biológico, pero no genético,

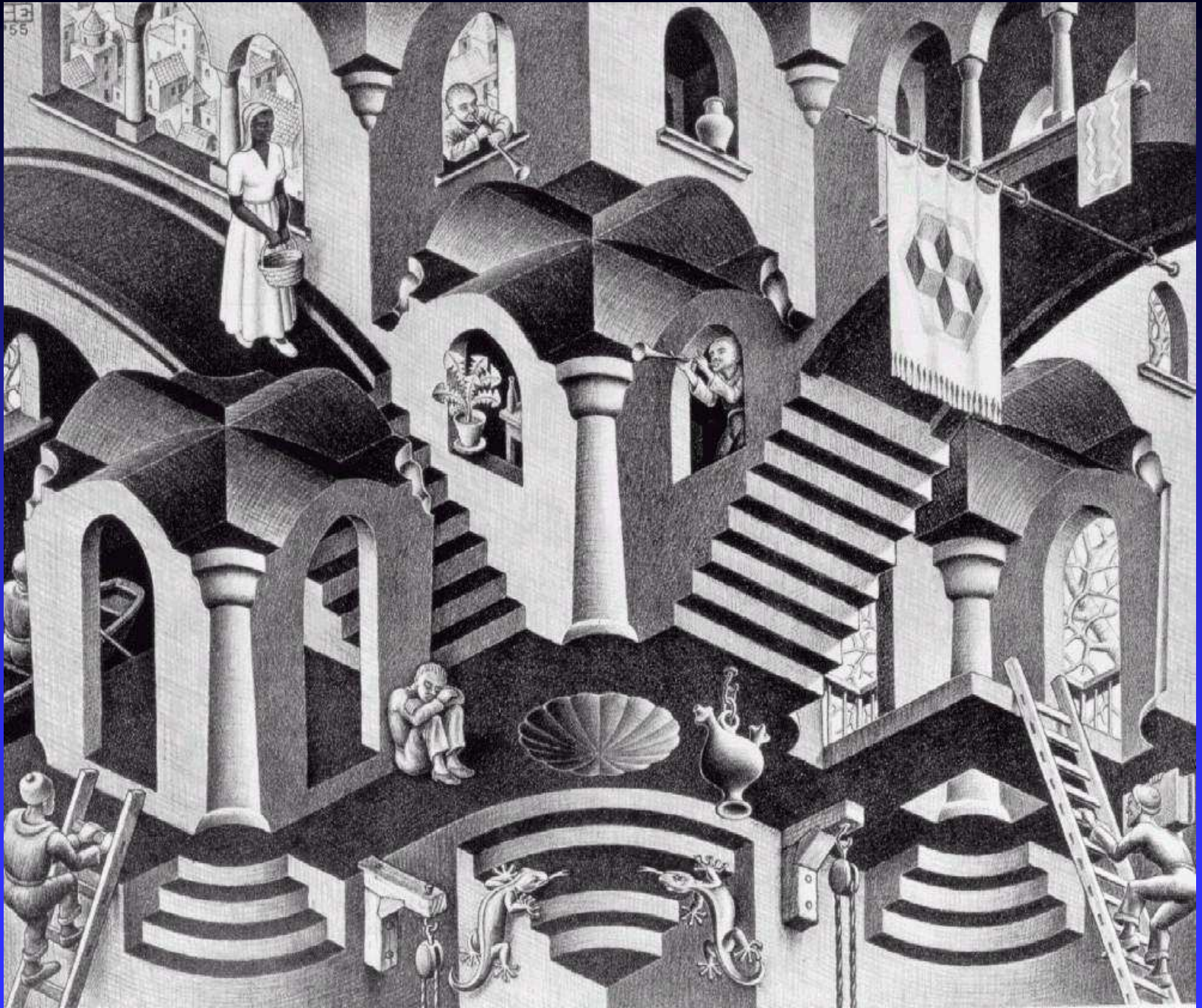
transmitida en forma rápida a través

de la cultura, y que no es

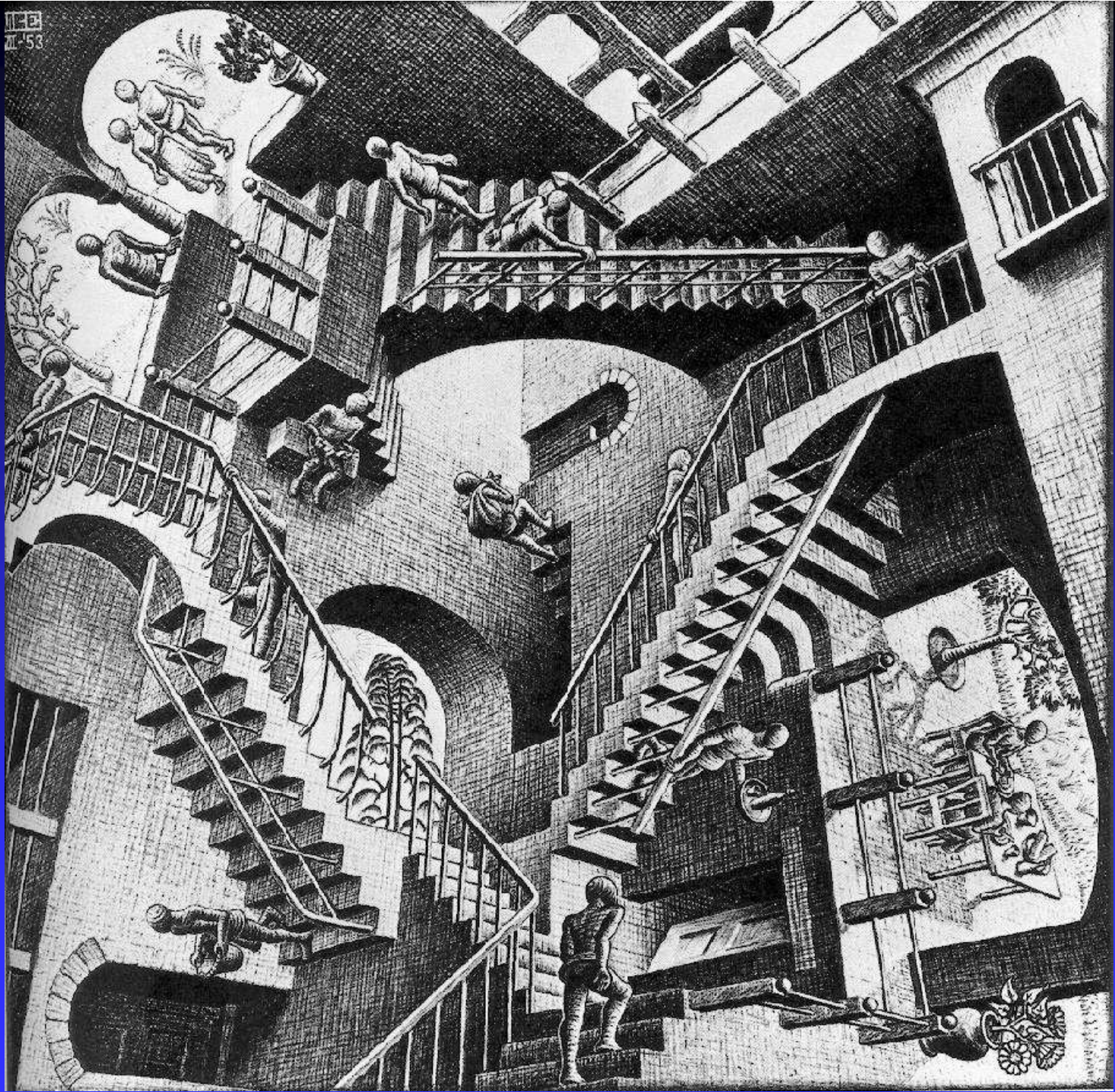
necesariamente estable.

Décima idea

**Es necesario mayor trabajo
interdisciplinario**



NEE
II-53



Muchas gracias

Virginia Fano

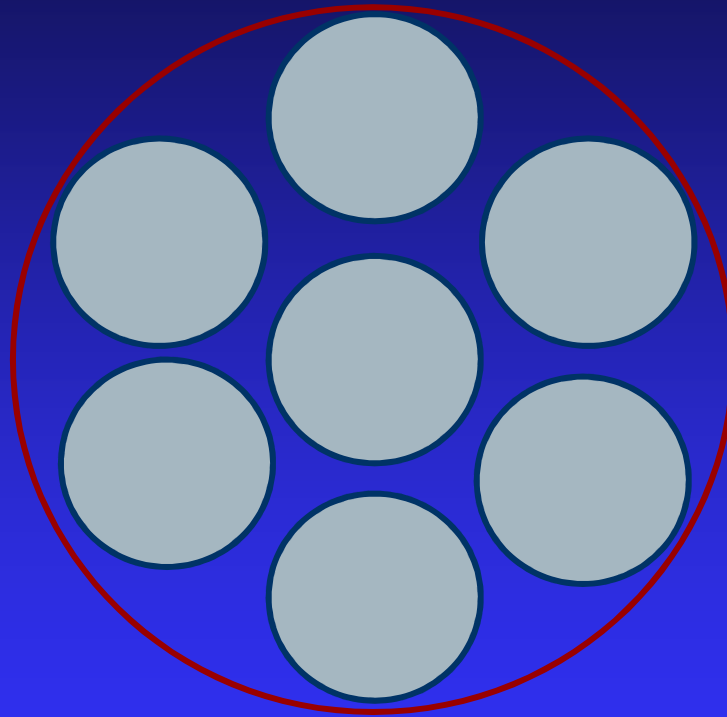
Marian del Pino

Silva Caíno

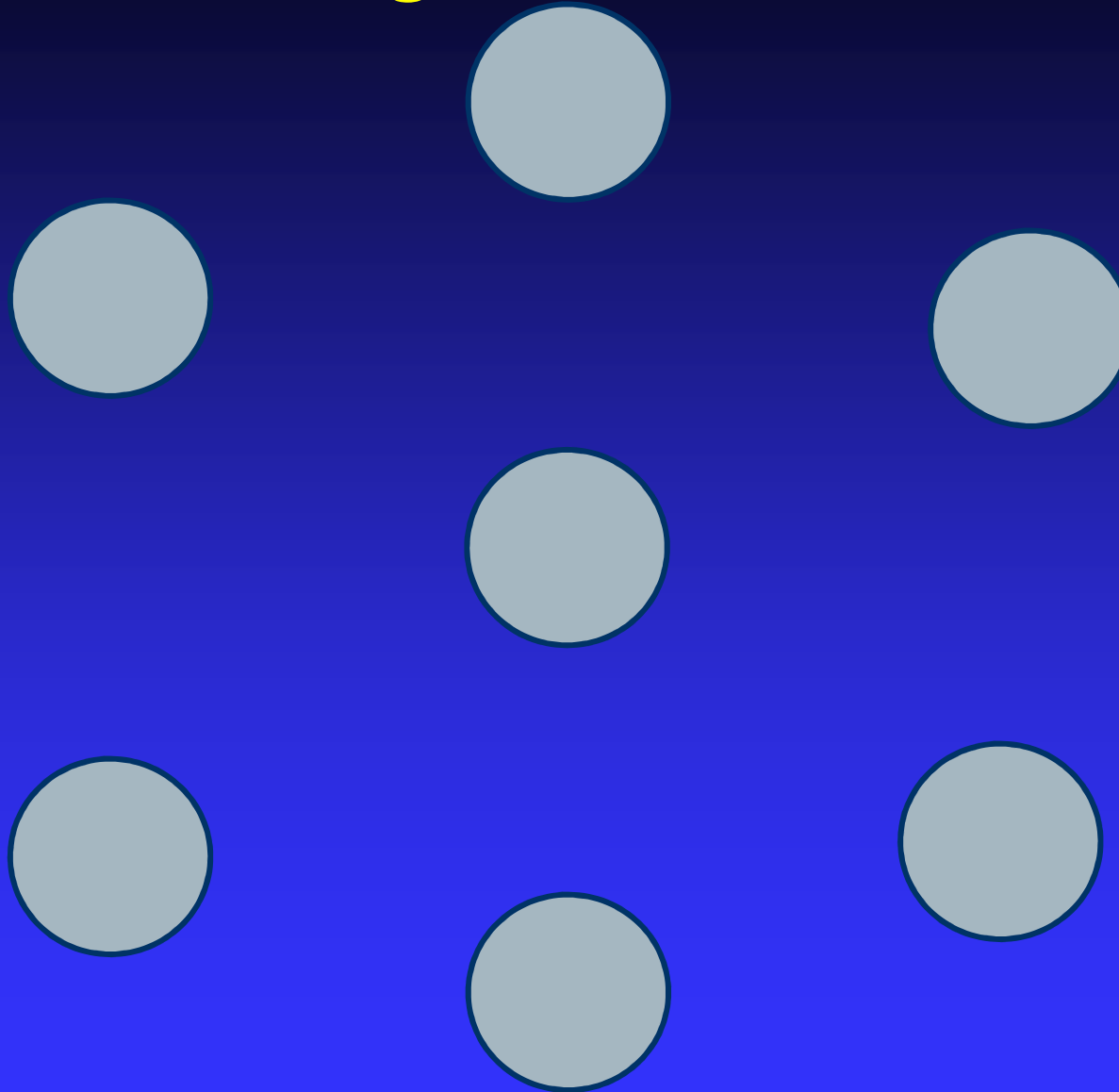
Paula Adamo

cursotesis07@gmail.com

Lógica analítica



Lógica analítica

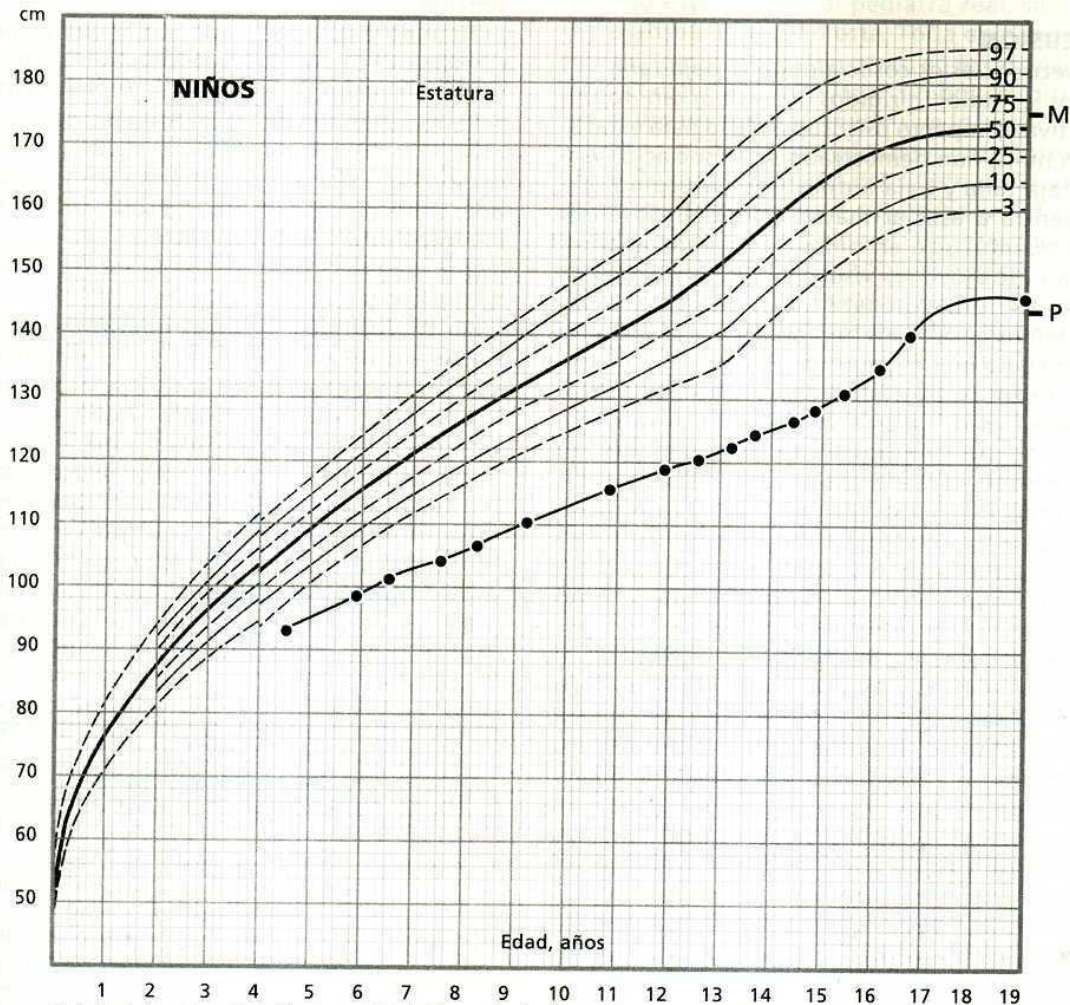


Lógica holística(hermenéutica)



Crecimiento

- Eje conceptual de la pediatría
- Objetivo de salud
- Herramienta clínica
- Área de interdisciplina en biología humana
- Indicador de salud y bienestar en grupos de población
- Fenómeno biológico complejo y asombroso

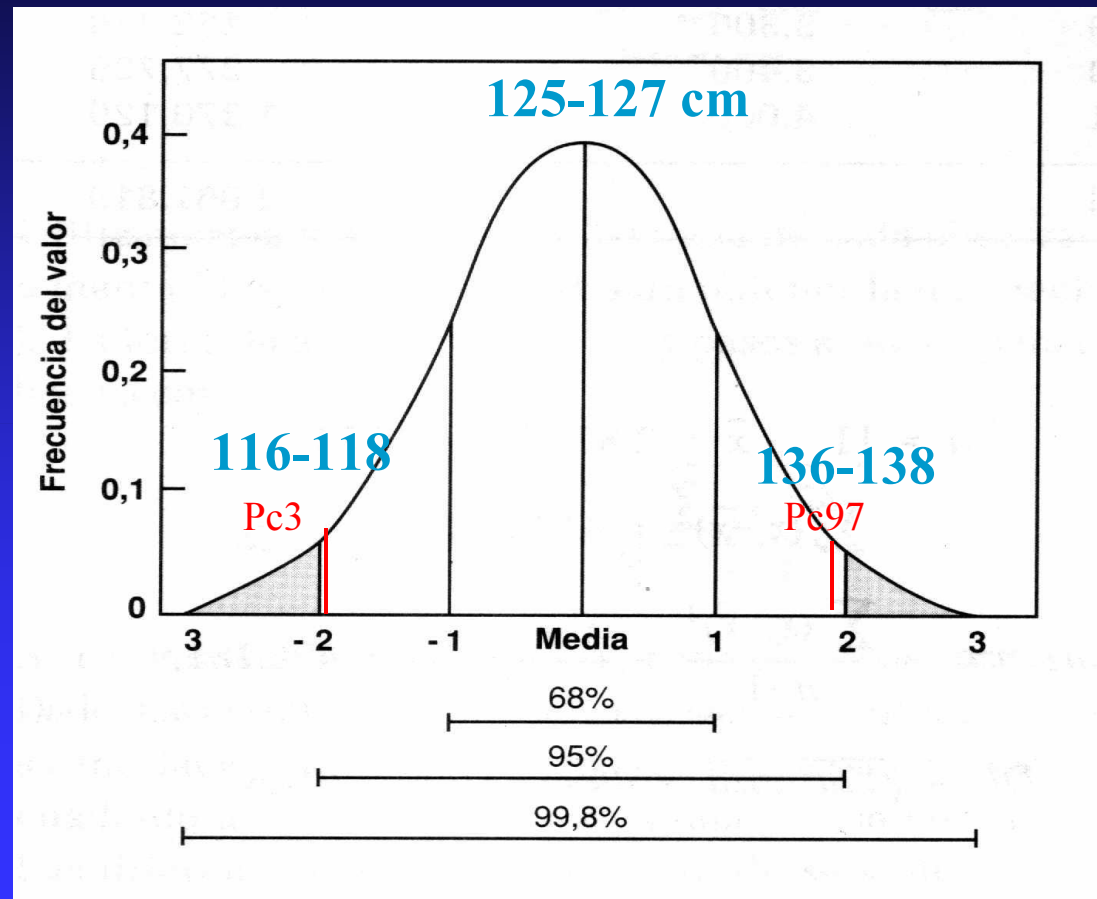


P: talla del padre. M: talla corregida de la madre (talla real-12,5 cm). No se observan grandes cambios en la magnitud del déficit de talla, manteniéndose alrededor de -4 DE durante todo el período de seguimiento.

Gráficos preparados por Lejarraga, H. y Orfila J. Arch Arg Pediatr 85:209, 1987.

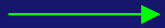
GRÁFICO 1
Curva de distancia de la estatura del paciente

niños de 8.00 años 1) medimos estatura 2) distribución estaturas



Perichondrium
(*FGFR1, 2, 3*)

FGFR1



Resting (*FGF2, FGFR1, 3*)



Proliferative (*FGF2, HMW FGF2, FGFR1, 3*)



Pre-hypertrophic (*FGF1, FGFR3*)

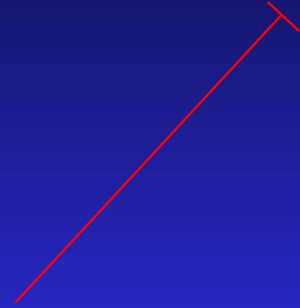
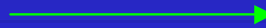


Hypertrophic (*FGF1, FGFR3*)



Apoptosis, vascular invasion
replacement by bone

FGFR3



FGF
HMW *FGF2*
FGFR

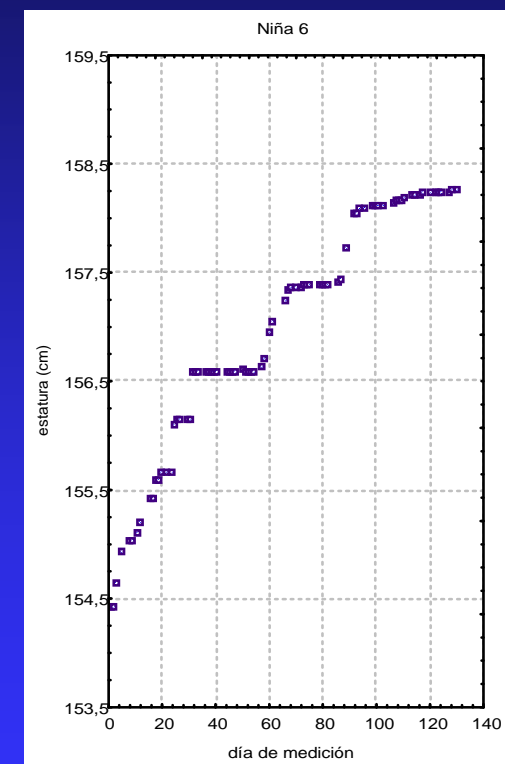
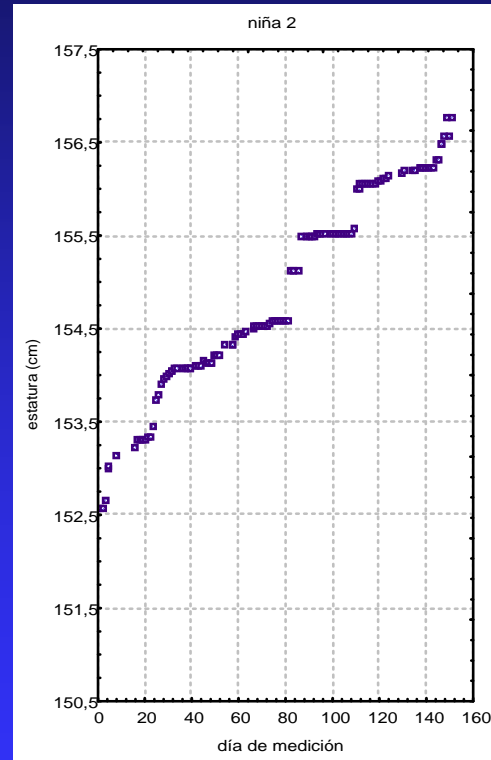
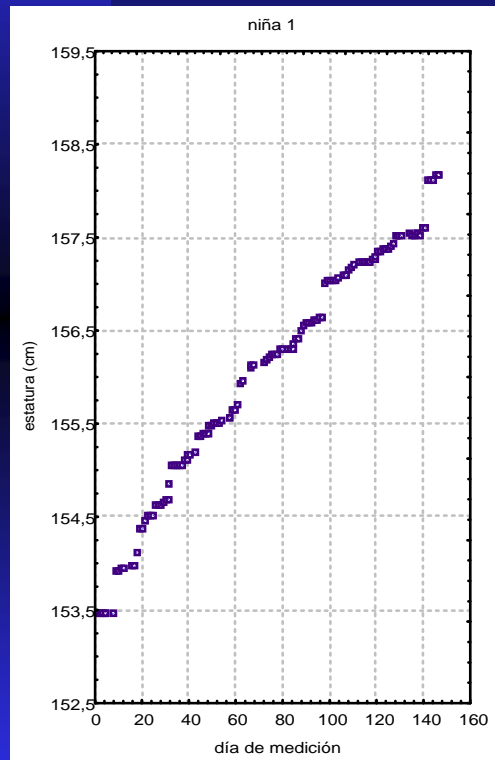
Fibroblast growth factor
High molecular weight *FGF2*
FGF receptor

Note: Mutations in the *FGFRs* are responsible for thanatophoric, hypochondroplasia, achondroplasia, and various craniosynostotic syndromes

Regulación molecular en el cartílago de crecimiento

- Sistema GH – GHRH – somatostatina – IGF1 – leptina – IGF2
 - Sistema Indian Protein – Péptido Relacionado con la PTH (mutación de la IP causa Braquidactilia A1)
 - Sistema PTH – Protein Kinasa A (transformación del Sox 9 en Sox 9-P; colágeno tipo II y displasia campomélica)
 - Sistema VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial) – MMP-9 (Matrix Metaloproteinasa-9) Degradación de la matriz por MMP-9 es necesaria para la apoptosis celular y la invasión vascular)
- Sistema TGF β 3 (Factor de Crecimiento Transformador)
- Sistema BMP (Proteína Morfogénica del Hueso) y GDFS (Factor S de Diferenciación)
- Sistema TGF – ATF2 (Activating Transcription Factor)
- Sistema TGF – BMP – SMAD (Proteína Morfogénica del Hueso)
- Sistema CBFA1 – RUNX2 (displasia cleidocraneal)
- Sistema DDR2 (Discoidon Domain Receptor) – Ror2 (Regeneron orphan receptor 2). Ror2 es el gen para Robinow y Braquidactilia B)
- Sistema CTGF (Connective Tissue Growth Factor)
- Sistema EGF (Epidermal Growth Factor)
- Sistema FGFR (mutaciones en FGFR son responsables por tanatofórico, hipocondroplasia, acondroplasia y varias cráneosinostosis)

niñas adolescentes durante el empuje puberal de crecimiento



Error de medición: 0,08 - 0,12 cm

MODELO GENERAL



Crecimiento y desarrollo

Hospital garrahan, 2003

Quinta idea

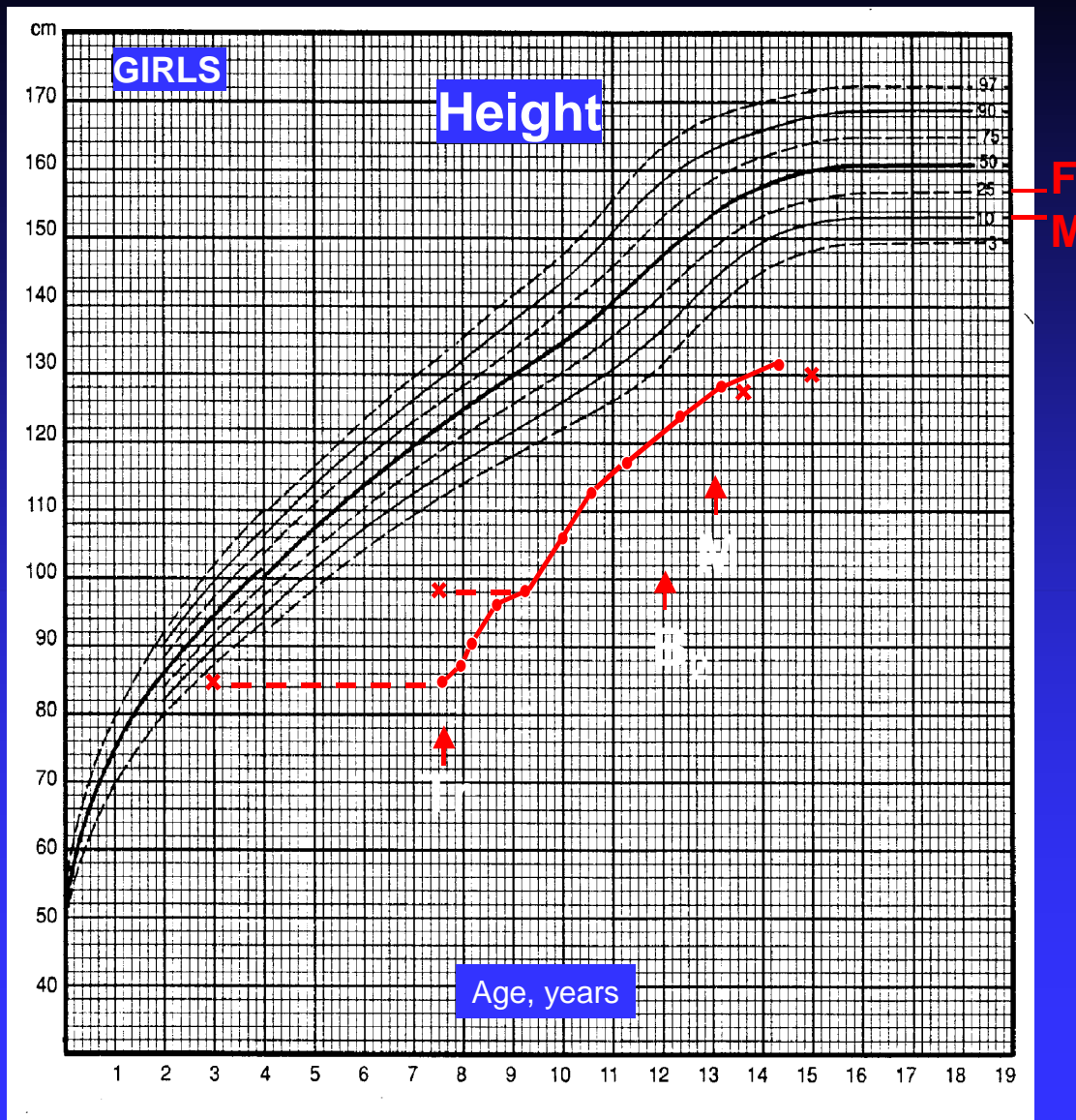
Problemas de crecimiento: fenómeno multifactorial.

Crecimiento: proceso multisistémico

Crecimiento y desarrollo

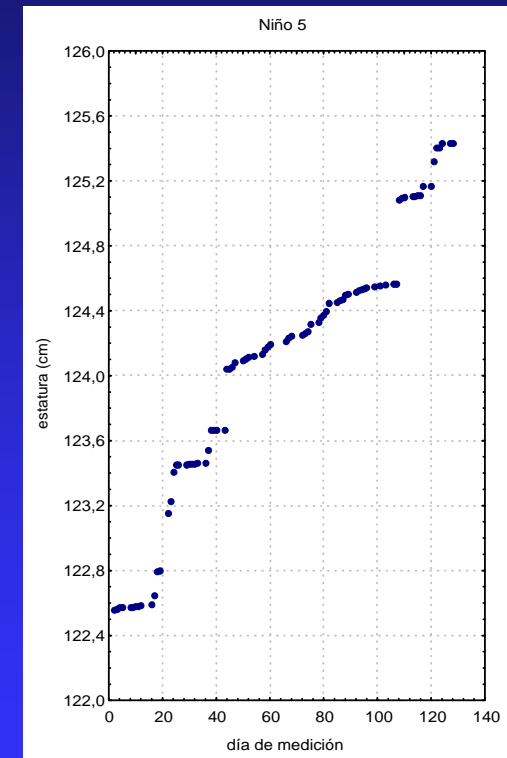
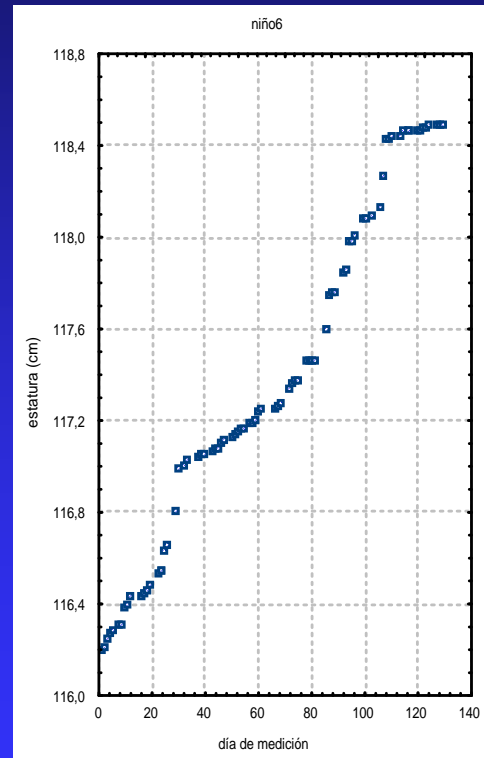
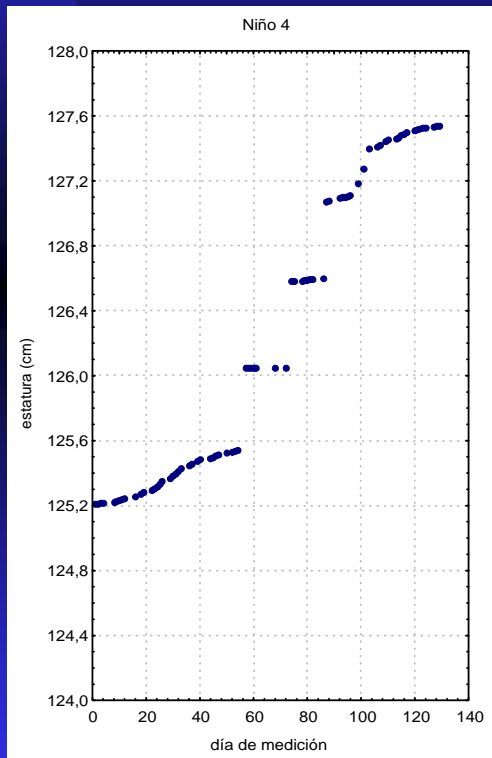
Hospital garrahan, 2003

ACIDOSIS TUBULAR RENAL



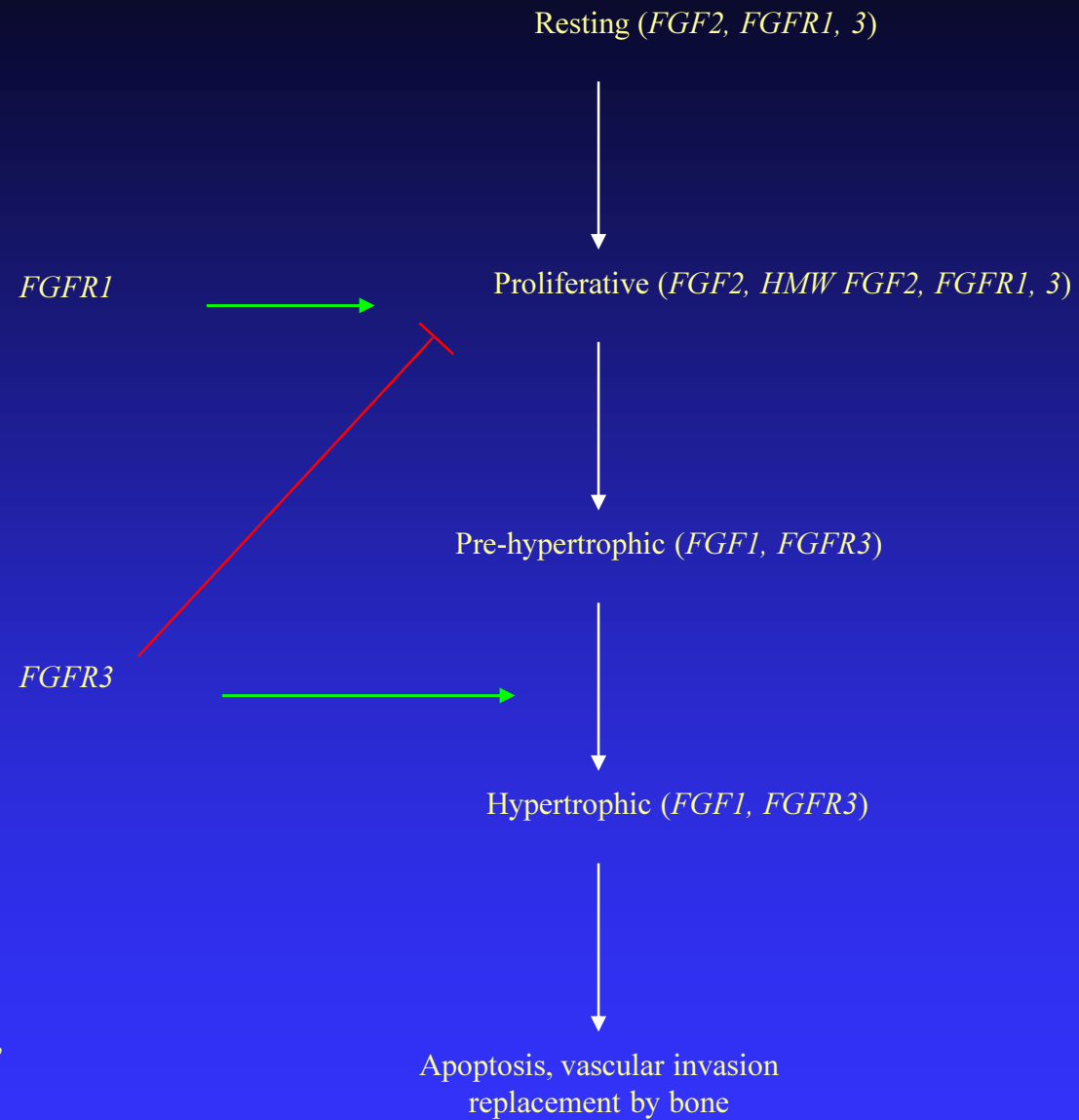
Estatura

Niños de 6 y 7 años



Error de medición: 0,08 - 0,15 cm

Perichondrium
(*FGFR1, 2, 3*)



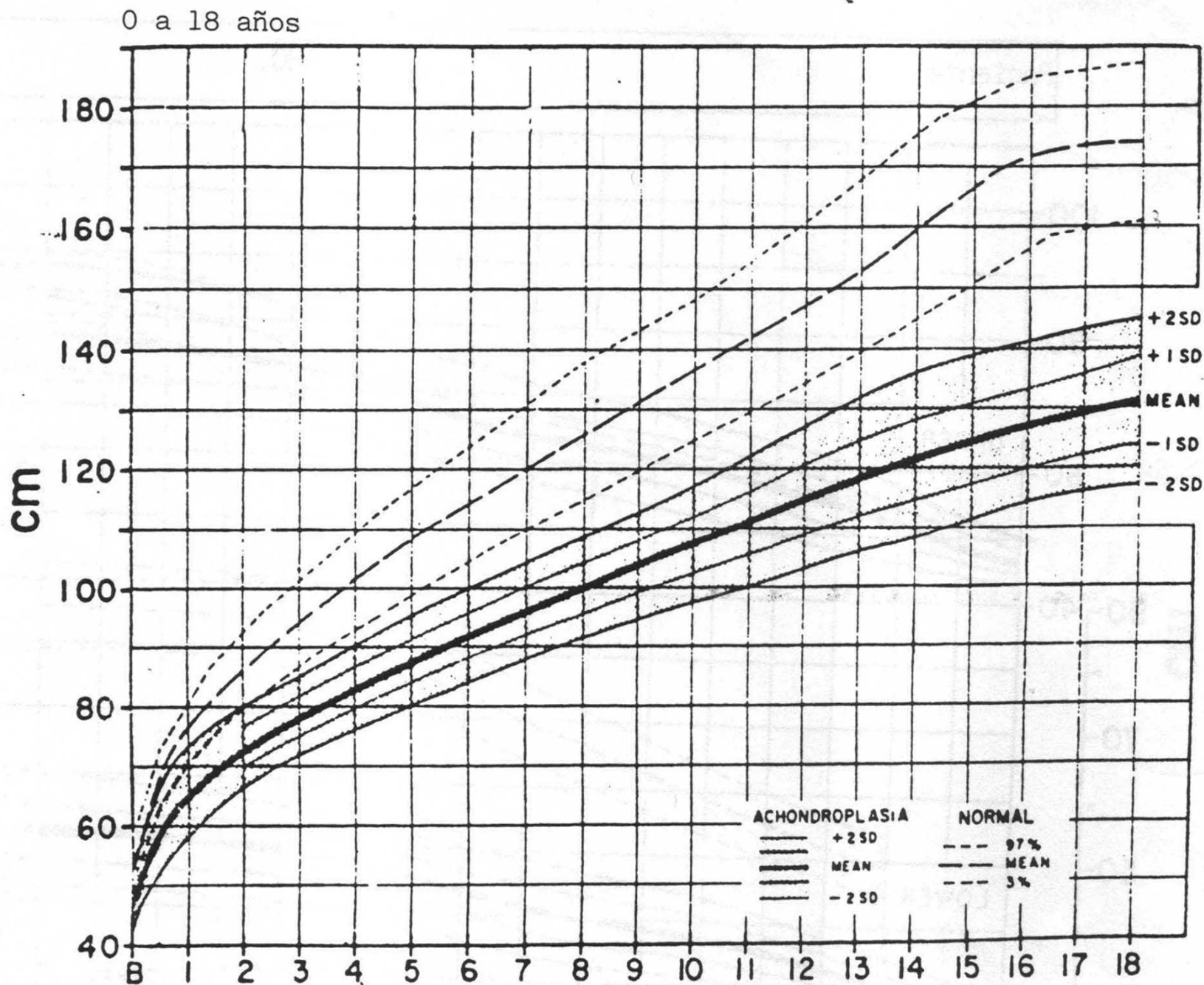
FGF Fibroblast growth factor
HMW FGF2 High molecular weight *FGF2*
FGFR *FGF* receptor

Note: Mutations in the *FGFRs* are responsible for thanatophoric, hypochondroplasia, achondroplasia, and various craniosynostotic syndromes

Hipertrofia amigdalina



ESTATURA - NIÑOS



➤ la mayor parte del control del crecimiento óseo es intrínseco al cartílago de crecimiento

➤ la mayor parte de la variación de la estatura adulta es debida a la variación en los circuitos regulatorios intrínsecos al cartílago de crecimiento

Ds de la estatura adulta en población general y en síndrome de turner

Población

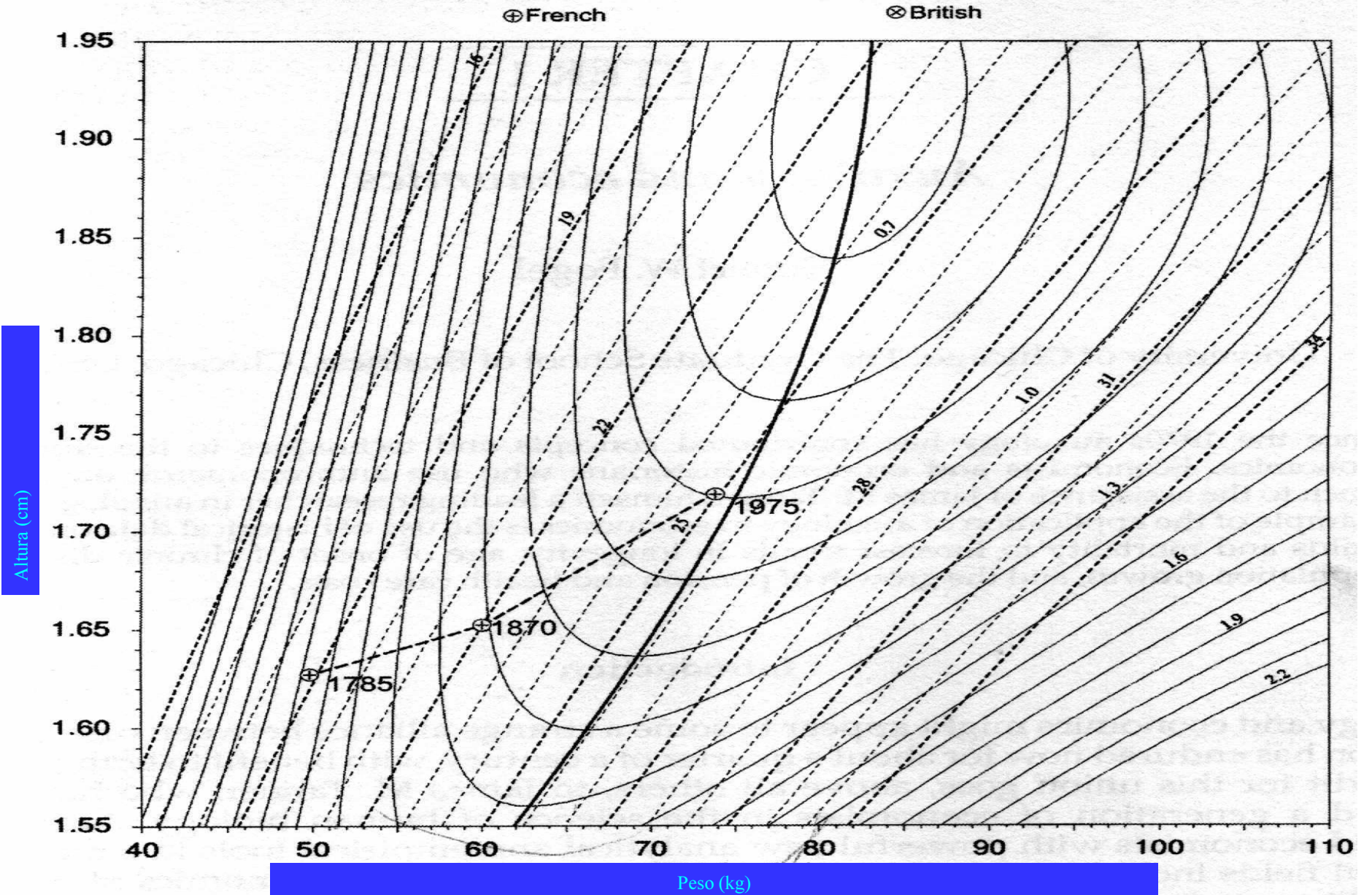
Síndrome de turner

General

6,0 cm

6,1 cm

Normograma de waalters



Crecimiento por osificación encondral

Velocidad de crecimiento

=

Velocidad de proliferación

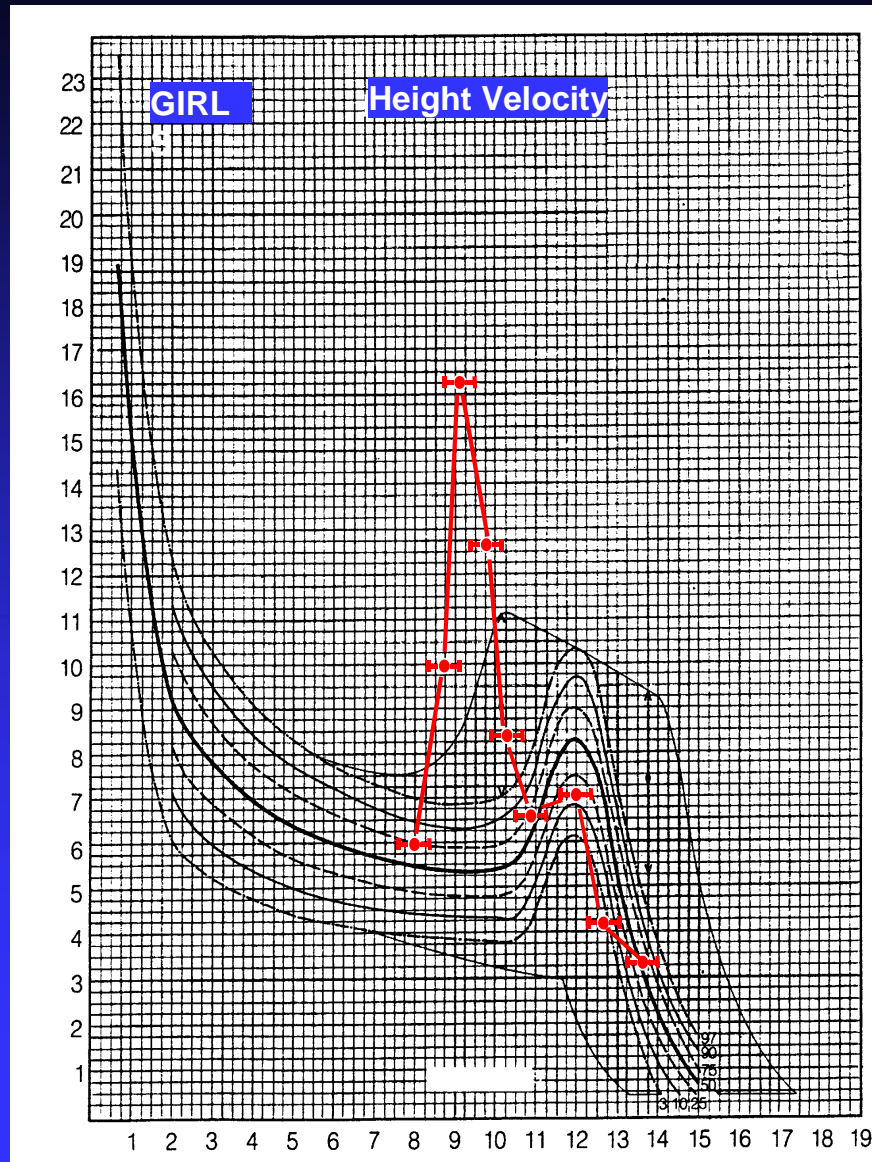
x

tamaño de células hipertróficas

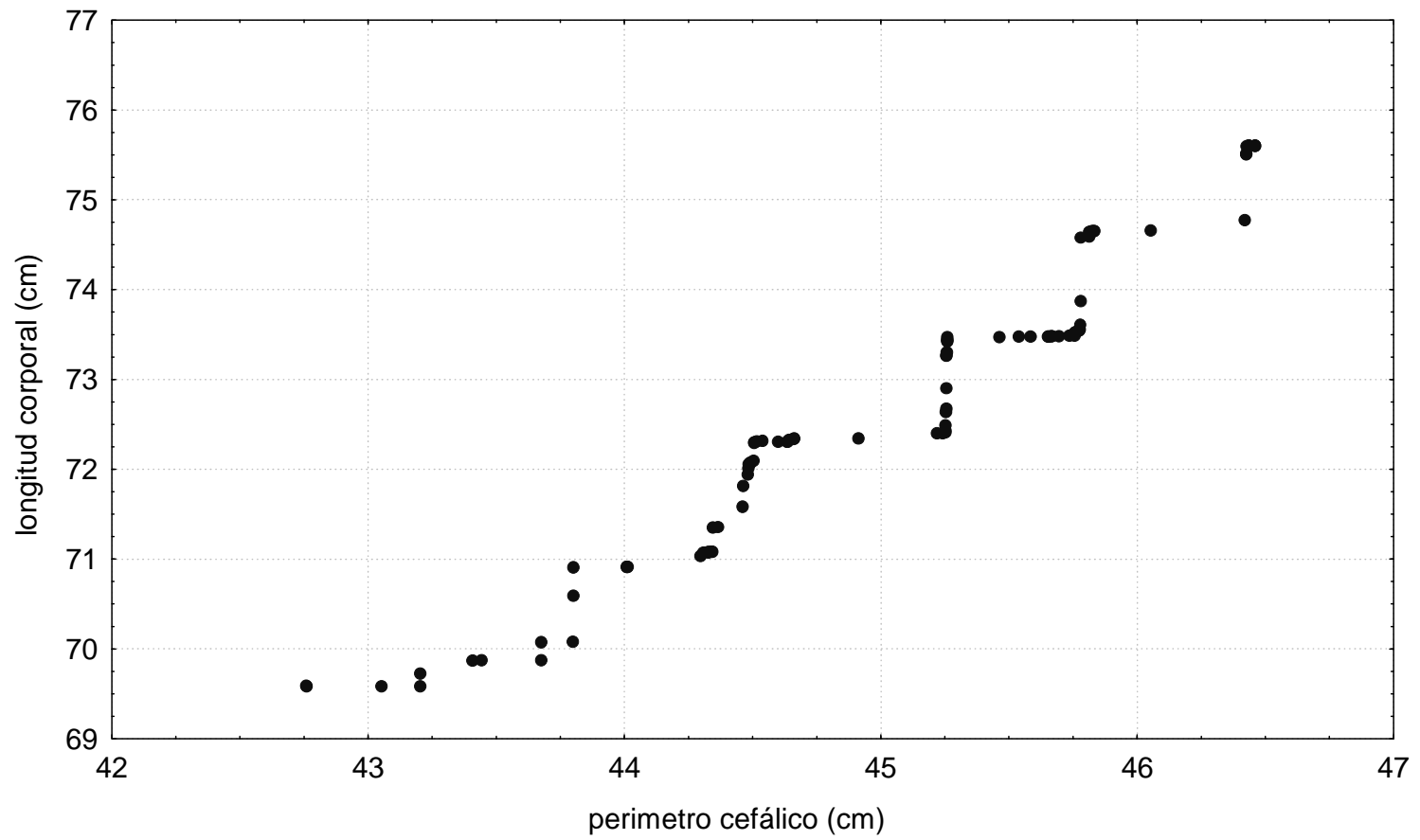
El bajo peso de nacimiento es un factor de riesgo para:

- muerte por enfermedad cardiovascular (cerebral, coronaria)
- Hipertensión arterial (en vida adulta)
- mayor insulina plasmática (en vida adulta)
- fibrinógeno en plasma (en el adulto)
- mayor incidencia de diabetes no insulino-dependiente (en el adulto)
- aumento de la resistencia a la insulina (desde los cuatro años)
- aumento del colesterol plasmático (en la vida adulta)

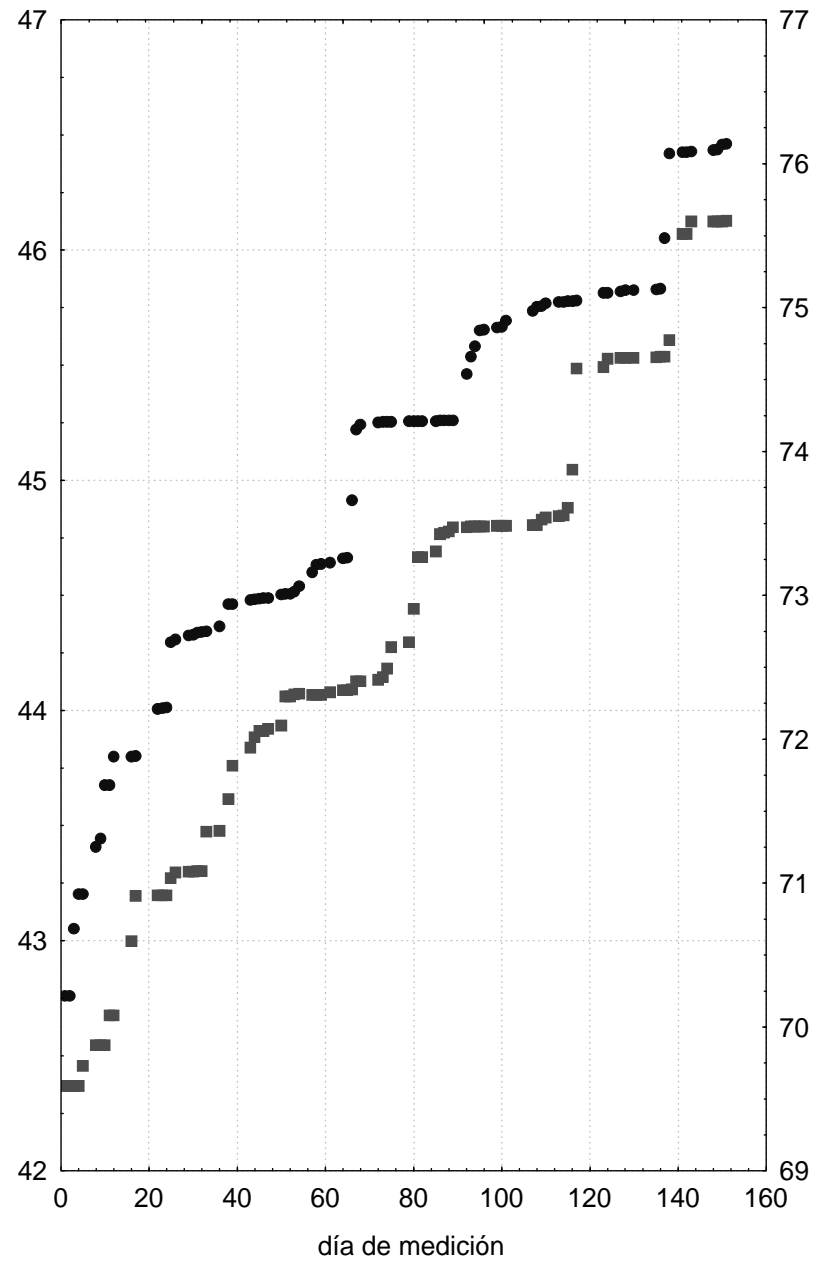
ACIDOSIS TUBULAR RENAL



Niño 5



Niño 5



lógica holística

