

## HORMONA DE CRECIMIENTO RECOMBIANTE (rhGH) Y CRECIMIENTO CRANEOFACIAL

*Diego Alejandro Ruiz Gutiérrez. Residente Ortodoncia. Universidad cooperativa de Colombia – Medellín. 2019*

*Ana María Blandón Uribe. Ortodoncista CES. Docente Posgrado Ortodoncia. Universidad Cooperativa Colombia – Medellín.*

**Palabras Clave:** *Craniofacial Growth, Growth Hormone, Cartilage, Bone, Somatotropin, axis Hypothalamus Pituitary, Growth and Development, Growth Deficiency, IGF1.*

### INTRODUCCIÓN

El eje hipotálamo hipófisis es reconocido como un regulador clave del crecimiento craneofacial y del desarrollo musculo-esquelético normal e influye en el metabolismo óseo al controlar diversos procesos metabólicos vitales. Consiste en una serie de interacciones hormonales que incluyen la hormona liberadora de hormona del crecimiento, la GH, el IGF1 y las proteínas transportadoras; también, las Somatostatina hipotalámica que es un inhibidor de la secreción de GH, y la Ghrelina derivada del intestino que actúa como estimulador de la secreción de GH. Una falla de algunos de los componentes de este eje, resultará en alguna forma de alteración de crecimiento, la cual podría incluir no solo una talla baja, sino una alteración en el crecimiento de las estructuras craneofaciales(1).

El Déficit de hormona de crecimiento (GHD), la estatura corta idiopática (ISS por su nombre en inglés) y síndromes como Prader willi y Turner, son algunas de las condiciones que presentan alteración en la estatura acompañadas por defectos en el crecimiento craneofacial. Generalmente estos pacientes presentan una apariencia facial inmadura, un ancho y longitud de cara disminuidas, huesos frontales prominentes, nariz en silla de montar; también se ha descrito apiñamiento, deficiencia transversal de los maxilares, una rama mandibular corta, base de cráneo posterior pequeña, un tamaño de los maxilares disminuido, un ángulo goníaco aumentado, y un perfil convexo, especialmente las niñas presentan valores de ANB muy altos indicando un perfil esquelético de clase II más severo(2,3).

Actualmente, el tratamiento para estos diferentes diagnósticos que involucran alteraciones en el crecimiento implica la administración de hormona del crecimiento recombinante (rhGH) mediante inyecciones subcutáneas(4); aunque los efectos de dicha terapia sobre el crecimiento longitudinal están relativamente establecidos, su efecto sobre el crecimiento



óseo de otras estructuras como las craneofaciales no está del todo claro. La comprensión de los efectos del tratamiento con GH sobre las estructuras craneofaciales es importante para los ortodoncistas, debido a que a diario en nuestra práctica clínica encontramos pacientes en crecimiento en quienes es indispensable conocer y seguir su crecimiento craneofacial para establecer objetivos terapéuticos correctos y predecir buena estabilidad del tratamiento. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión fue evaluar la evidencia disponible sobre los efectos del tratamiento con hormona del crecimiento recombinante en el crecimiento craneofacial.

### ***EJE HIPOTÁLAMO / HIPÓFISIS***

En la producción de la hormona del crecimiento GH, participan principalmente dos estructuras: el **hipotálamo y la hipófisis**, conocido como eje hipotálamo – hipófisis, a través del cual se regula la síntesis y liberación de esta hormona. El eje hipotálamo – hipofisario mantiene la regulación y equilibrio de los niveles hormonales hipofisarios, los cuales a su vez coordinan otras funciones del organismo tales como el crecimiento somático, la maduración gonadal, cambios de adaptación al estrés, lactancia, liberación de hormonas tiroideas o la cantidad de agua excretada por el riñón. El mecanismo por el que se mantiene este equilibrio está definido por la acción estimulante o inhibidora que ejerce el hipotálamo sobre la hipófisis a través de la liberación de hormonas; éstas, a su vez, son reguladas a través de un proceso de retroalimentación por los productos finales generados en el tejido diana de cada una de las hormonas hipofisarias o a través de ritmos pulsátiles circadianos o por influencia del sistema nervioso central(5).

**El hipotálamo** es una región nuclear del cerebro que forma parte del prosencéfalo secundario, y se sitúa por debajo del tálamo. Es la región del cerebro más importante para la coordinación de conductas esenciales, vinculadas al mantenimiento del individuo. Regula la liberación de hormonas de la hipófisis y es el regulador central de las funciones viscerales autónomas y endocrinas. Dentro de la regulación que ejerce sobre la hipófisis, el hipotálamo, es el órgano encargado de controlar casi toda la secreción de la hipófisis por medio de señales hormonales o nerviosas; es así como la secreción de la neurohipófisis está controlada por señales nerviosas que se originan en el hipotálamo y terminan en el lóbulo posterior de la hipófisis, mientras que la secreción de la adenohipófisis está controlada por hormonas llamadas hormonas de liberación y de inhibición, sintetizadas en el hipotálamo y transportadas al lóbulo anterior de la hipófisis por medio de pequeños vasos sanguíneos denominados vasos porta hipotalámicos – hipofisarios(5).

**La hipófisis**, denominada también glándula pituitaria, es una pequeña glándula de alrededor de 1cm de diámetro y 0.5gr de peso, situada en la silla turca y unida al hipotálamo mediante el tallo hipofisario; en su fisiología la hipófisis se divide en 2 lóbulos: lóbulo



anterior o adenohipófisis y lóbulo posterior o neurohipófisis. En la Adenohipófisis se secretan 6 hormonas peptídicas principales entre las cuales encontramos: la hormona del crecimiento, corticotropina, tirotrona, prolactina, hormonas gonadotrópicas, antidiurética y la oxitocina; hormonas que son sintetizadas por los diversos tipos celulares que allí se localizan, como son, las células somatotropas, corticotropas, gonadotropas, lactotropas. Por su parte la Neurohipófisis, está conformada por haces de fibras nerviosas provenientes del infundíbulo y que corresponden a los axones de las neuronas situadas en este núcleo(5).

**La GH o Somatotropina**, es un polipéptido de 191 aminoácidos (aa), con un peso molecular de 22 kDa, sintetizada y almacenada por las células somatotropas de la adenohipófisis o hipófisis anterior (5 – 10 mg/GH), las cuales representan aproximadamente el 30 a 40% de las células de la adenohipófisis(6–8). La secreción de la GH es espontánea y pulsátil, generándose el 70% en la noche, con intervalos de 2 horas, alcanzando un pico de secreción 60 a 90 minutos de iniciado el sueño, en la fase de sueño profundo (REM III – IV)(7,9), y está asociada a diferentes estímulos fisiológicos como el sueño, el estrés, el apetito y el ejercicio. Los niveles más altos de GH se observan antes del nacimiento y durante el período postnatal inmediato, influye en el crecimiento durante la adolescencia y se estabiliza en el adulto luego de los 35 años(7). En humanos, la hiposecreción de hormona de crecimiento puede derivar en enanismo, mientras que la hipersecreción de ésta, durante la adolescencia puede desarrollar gigantismo y en la adultez puede llevar a una acromegalia(10).

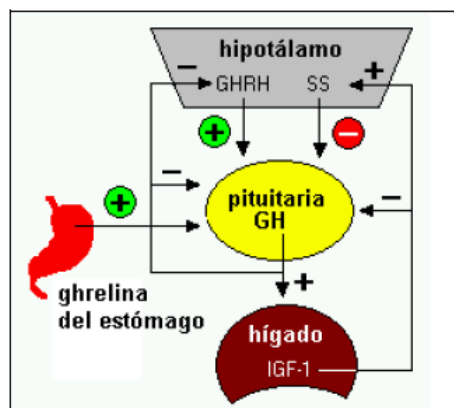


Fig. 1. Secreción de GH. Estimulo o inhibición por retroalimentación positiva o negativa. Tomado de: Bazán NE. Capítulo 62 : HORMONA DE CRECIMIENTO. UNIDAD VII Endocrinol [Internet]. 2002;12.

### Receptores:

Una vez que las células somatotropas de la adenohipófisis son señalizadas por la Hormona Liberadora de GH (GHRH) se secreta hormona del crecimiento, que una vez en circulación puede actuar sobre los tejidos diana, de manera directa o indirecta. La acción directa sobre



los tejidos se da por medio de la unión de la GH con los receptores específicos (GHR) presentes en estos, como es en el caso de los dientes y el hueso; mientras que la acción indirecta de la GH sobre los tejidos diana, como en el caso del cartílago, se da a través *del factor de crecimiento insulínico tipo 1(IGF-1) o Somatomedina C*, que es un factor de crecimiento sintetizado en el hígado por estímulo de la hormona del crecimiento(10–13). La teoría de la somatomedina introduce el concepto de que la GH influye el crecimiento esquelético al estimular IGF-1, que a su vez induce el crecimiento óseo, puesto que, en los tejidos diana, interactúa con sus receptores específicos transmitiendo la señal de crecimiento a la célula ósea. (6,7,12,14).

La GH actúa de forma **directa**, principalmente sobre tres tipos celulares, el adipocito, el hepatocito y el miocito, encontrando en éstas receptores específicos; éstos receptores son una proteína monomérica transmembranosa que precede de un gen localizado en el cromosoma 5p13.1-12p con 10 exones que codifican 620aa aproximadamente y se encuentra asociada a la tirosina-quinasa; este receptor GHR está formado por un dominio extracelular de unión a GH, un dominio transmembrana y un dominio intracelular involucrado en la transducción de señales; una vez se da la unión de la GH con su receptor, intracelularmente se produce una serie de fosforilaciones que, en el músculo derivan en un aumento de la síntesis proteica, en el hígado aumento de la síntesis de IGF-1 y en los adipocitos aumento de la lipólisis, al tiempo que produce también una disminución en la captación de glucosa tanto en los miocitos como en los adipocitos.

En su acción **indirecta**, la GH es metabolizada por el músculo y/o el hígado, y transformada en IGF-1, a través del cual ejerce su acción sobre las células diana que cuentan con receptor específico para éste(5,7).

Luego de que la GH es metabolizada por el músculo o el hígado, se sintetiza el IGF-1, que, al pasar al torrente sanguíneo, se une a sus proteínas transportadoras o carriers – IGFBP – que además de llevarlas hasta los tejidos diana que cuentan con su receptor específico, se encarga de protegerlo de la degradación; también actúa como modulador de su acción en las células blanco. En la literatura se han descrito 6 tipos diferentes de IGFBP (IGFBP-1 a IGFBP-6)(7,15). Una de las principales proteínas de transporte es la subunidad ácido-lábil (ALS), una glicoproteína que se encuentra en la circulación y en otros fluidos corporales cuya síntesis se realiza principalmente en el hígado y se encuentra bajo el control estimulador de la GH(7,16).

Laron(17) en su publicación en 2004, manifiesta que los pacientes con estatura baja idiopática y síndrome de Laron presentan defectos del dominio intracelular del GHR, mostrando medidas faciales disminuidas, incluida una longitud mandibular más pequeña. Yamaguchi y cols((18) En un estudio realizado en población japonesa, sobre la relación de la morfología craneofacial y la variación en el gen del receptor de la hormona del crecimiento, encontraron que una transversión de aminoácidos (citosina por adenina) cambia el codón 561 de prolina a treonina (P561T) en la posición 1777 del GHR, afectando



el dominio citoplasmático del receptor; en dicha población del estudio se evidenció que las personas afectadas por esta variación en el receptor de la GH (P561T), presentaban una longitud de la rama mandibular significativamente más pequeña que aquellos que no la presentaron(9).

Visnapuu(19) y col. Indican que en la ATM se localizan diversas superficies donde se ubican receptores específicos para la hormona de crecimiento, entre ellas, la superficie de hueso endosteal, el hueso subcondral y asociados al pericondrio del cóndilo, hueso de la fosa glenoidea, disco articular y músculos circundantes. Por otro lado, para el IGF1 se localizaron receptores a nivel del cóndilo, en las regiones superior y posterosuperior, además, en la capa articular fibrosa y en las capas hipertrófica e indiferenciada del cartílago condilar y en el cartílago de la fosa glenoidea, el disco articular y músculos circundantes(19).

Funciones específicas de la hormona de crecimiento:

Entre las principales funciones de la hormona del crecimiento encontramos: estimulación del crecimiento esquelético, activando en el hígado la producción del *Factor de Crecimiento similar a la Insulina tipo 1 o Somatomedina C (IGF-1)*, encargado de estimular la actividad de osteoblastos y osteoclastos, favorece la diferenciación celular, la producción de colágeno tipo 1 y la mineralización ósea (7-16); además, estimula la lipólisis favoreciendo la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo incrementando la cantidad de ácidos grasos libres en la sangre(15,20). (Ver tabla 1)

<b>Funciones Hormona del Crecimiento</b>			
<b>Tejido</b>	<b>Efectos/Funciones GH</b>		<b>Resultado</b>
<b>Músculo</b>	Aumenta la captación de aminoácidos. Aumenta la síntesis proteínas. Disminuye captación de glucosa.		Aumento de Masa Muscular
<b>Adiposo</b>	Disminuye la captación de glucosa. Aumenta la lipólisis.		Disminuye Adiposidad (acumulación o exceso de grasa corporal)
<b>Hígado</b>	Aumenta síntesis de ARN.  Aumenta síntesis proteica.  Aumenta producción de somatomedinas.	<i>IGF-I / Condrocitos y Hueso.</i> Aumenta síntesis de colágeno.  Aumenta captación de glucosa.  Aumenta síntesis proteica.	Aumento del Crecimiento Longitudinal.



		Aumenta Proliferación celular.	
		<i>IGF-II / Resto de Órganos y Tejidos.</i> Aumenta síntesis de ARN. Aumenta síntesis proteica. Aumento en número y tamaño celular.	Aumento en el Crecimiento de los Tejidos Aumento del Tamaño de los Órganos

Tabla 1 Funciones de la GH.

### Regulación:

La producción de GH está regulada principalmente por 2 hormonas hipotalámicas, *la Hormona Liberadora de GH (GHRH) o Somatotropina* y *La Hormona Inhibidora de la Liberación Somatotropa (SS) o Somatostatina*. La *GHRH o Somatoliberina* es un péptido hipotalámico de 44 aa cuya principal función es estimular la síntesis y liberación de GH estimulando las células somatotropas de la adenohipófisis para producir GH por medio del sistema porta; por su lado, La *SS* es un péptido sintetizado en el hipotálamo, de 14 aa que se encarga de inhibir la secreción de la hormona del crecimiento, estimulada por GH, IGF-1, GHRH; ambas hormonas actúan uniéndose a receptores de membrana de las células somatotropas(7,11,12). Además, encontramos que aparte de éstas 2 hormonas reguladoras, el IGF-1, tiene una acción reguladora, la cual dependiendo de la cantidad de dicho factor insulinoide en el medio, ejerce un efecto negativo o *feedback* sobre la secreción de GH a nivel central (hipotálamo e hipófisis anterior), inhibiendo GHRH y estimulando SS(6,12). Actualmente, se han descrito otras moléculas que estimulan la producción de la hormona del crecimiento, dentro de las que se destaca *La Ghrelina*, que es un péptido de 28 aa, sintetizado en el intestino y a pesar de no ser específico para la hormona del crecimiento se considera un potente estimulador de ésta(12).

Existen una serie de factores que alteran la secreción de hormona del crecimiento, entre los cuales encontramos:

- Alteraciones metabólicas como la diabetes que aumenta la secreción de GHRH, la toxicidad por etanol que disminuye los niveles de GH y la malnutrición proteica que disminuye su secreción.
- Hormonas tiroideas, aumentan expresión del gen GH.



- Los esteroides sexuales, andrógenos y estrógenos, influyen en el aumento y disminución de los niveles de GH respectivamente.
- Ácidos grasos libres, quienes en niveles plasmáticos altos inhiben liberación de GH bloqueando GHRH y en niveles bajos aumentan GH(7,12).

## CARTILAGO

El tejido cartilaginoso se origina a partir de células mesenquimáticas que se rodean y agrupan en conglomerados con escaso material intercelular entre ellas, lo que se denomina Blastema. Las células del Blastema, son las encargadas de sintetizar matriz cartilaginosa, a estas células rodeadas de matriz cartilaginosa se les llama Condrioblastos, que a medida que son separados por la producción de matriz, se les denomina Condriocitos. La matriz extracelular que rodea los condriocitos es quien proporciona las propiedades mecánicas y bioquímicas al cartílago y está conformada principalmente por colágeno, proteoglicanos, glicoproteínas y agua. El tejido mesenquimático que queda rodeando el tejido cartilaginoso se constituye en su pericondrio(21–25).

El tejido cartilaginoso se puede clasificar según su tipo, en *Cartílago Hialino, Elástico y Fibroso o Fibrocartílago*; y según su desarrollo o formación, en *Cartílago Primario y Secundario*, siendo de éstos, el fibrocartílago y el cartílago secundario de quienes nos ocuparemos por su relación con el *Cartílago Condilar*. El Cartílago Fibroso o Fibrocartílago es una combinación de tejido conectivo denso y cartílago hialino, compuesto por condriocitos y fibroblastos, rodeados por una matriz rica en colágeno tipo I que le genera resistencia y flexibilidad; además carece de pericondrio. Generalmente se encuentra en los discos intervertebrales, superficies articulares, meniscos de la rodilla, articulaciones como la muñeca y la ATM, así como también en sitios de inserción de ligamentos y tendones(26).

El Cartílago Primario se deriva de un molde de cartílago original y es aquel que interviene en la formación de partes del esqueleto antes de que se inicie el desarrollo óseo. Lo encontramos en las placas de crecimiento epifisial de los huesos largos (osificación endocondral); y su capa articular está compuesta por el cartílago remanente de la osificación endocondral. A diferencia del primario, el Cartílago Secundario, se desarrolla de forma tardía durante el crecimiento y desarrollo del hueso; además, se forma a partir de tejido mesenquimático de la osificación intramembranosa, como sucede con el cartílago condilar de la mandíbula; es decir, no tiene un modelo cartilaginoso previo como en la formación de los huesos largos; y su superficie articular está cubierta por tejido conectivo fibroso(21,23,27).

Histológicamente, ambos cartílagos presentan algunas diferencias; en el primario, la división y proliferación celular se da a partir de los Condrioblastos que se encuentran rodeados por matriz extracelular que puede limitar o estimular el crecimiento cartilaginoso; mientras que en el secundario, que podríamos encontrarlo en el cartílago condilar, en la



apófisis coronoides y en la sínfisis mandibular, la división celular se genera a partir de los precondroblastos o células mesenquimatosas indiferenciadas y no cuentan con matriz a su alrededor(21,23,27).

Otra característica con la que es posible diferenciar ambos cartílagos, es la orientación de los Condroblastos, mientras que en el cartílago primario de la placa epifisaria se observan de manera organizada en forma paralela, en el secundario la disposición celular es más al azar y desorganizada. Otra importante diferencia entre el cartílago epifisial y condilar, es que en el cartílago condilar las células que se dividen son jóvenes, Condroblastos no diferenciados, quienes no sintetizan matriz cartilaginosa y se encuentran en la zona intermedia del cartílago que se ubica por debajo de la capara fibrosa(21,23). (Fig. 2). Dichas células son diferenciadas en 2 tipos, los Esqueletoblastos, son células que generalmente no se dividen, pero que podrían transformarse en precondroblastos, y los verdaderos Precondroblastos que se dividen y transforman en Condroblastos(25). (Tabla 2). La actividad proliferativa del cartílago condilar se detiene alrededor de los 20 años, pero sus células persisten y el cartílago debajo de estas se transforman en fibrocartílago, quienes pueden reactivarse en respuesta a cambios funcionales, generándose remodelación de las superficies articulares(24,27–29).

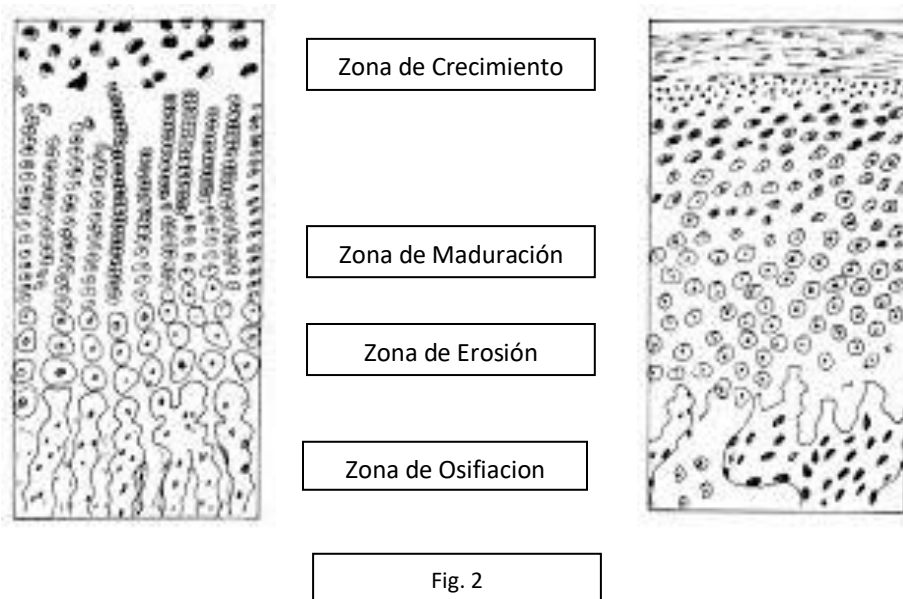


Fig. 2

Capas/Zonas	Cartílago Primario	Cartílago Secundario
<i>Capa Superficial</i>	Cartílago Articular. Cartílago Hialino	Cartílago Condilar. Capa Fibrosa
<i>Zona de Crecimiento Proliferativa</i>	Condroblastos rodeados de matriz cartilaginosa	Células mesenquimáticas indiferenciadas organizadas al azar.





<i>Zona de Maduración</i>	Condrocitos se hipertrofian, inicia calcificación de la matriz.	Condroblastos formando matriz cartilaginosa, se transforman en condrocitos, luego se hipertrofian.
<i>Zona de Erosión</i>	Condrocitos hipertróficos inician degeneración. Lagunas vacías. Inicia invasión de vasos sanguíneos.	Condrocitos hipertróficos inician degeneración. Lagunas vacías. Inicia invasión de vasos sanguíneos.
<i>Zona de Osificación</i>	Inicia osificación endocondral. Osteoblastos inician síntesis de tejido óseo.	Transformación directa en hueso. Hueso se une directamente a borde festoneado del cartílago. Osteoblastos inician síntesis de tejido óseo.

Tabla 2 Cartílago Primario Vs Cartílago Secundario.

## CARTÍLAGO Y GH

La hormona de crecimiento es uno de los más importantes reguladores del crecimiento óseo longitudinal, acelerando el crecimiento del cartílago(30), mediante la estimulación de la proliferación de condrocitos en las placas de crecimiento endocondral y la inducción de la proliferación y diferenciación de osteoblastos y osteoclastos(31–33).

El cartílago condilar de la mandíbula es un tipo de cartílago secundario, histológica y estructuralmente distinto al localizado en las placas de crecimiento y las sincondrosis; diferenciándose principalmente en que las células precondroblásticas ubicadas en sus capas superficiales secretan colágeno tipo I en lugar de colágeno tipo II secretado por los condrocitos del cartílago primario; además, el cartílago condilar presenta poco potencial de crecimiento intrínseco lo que representa una escasa capacidad de separación de tejidos, situación que también lo diferencia del cartílago primario, quien posee un potencial de crecimiento independiente modulado solo por factores hormonales, con una alta capacidad para separar tejidos, como es el caso de las sincondrosis en la base craneo(6,29). De este tipo de cartílago, se dice que, debido a su poca capacidad intrínseca de crecimiento, su activación se da principalmente por factores externos biomecánicos y/o funcionales como lo es el reposicionamiento condilar, derivándose en diferenciación de sus células mesenquimales de la capa articular del cartílago en condrocitos que progresivamente maduran en células hipertróficas(6,9,29); incluso, reporta la literatura, que después de su desarrollo completo, no desaparece por lo que puede adaptarse a diversas demandas funcionales(34).

Wang y cols.(35), en su estudio realizado en un modelo de rata adolescente para evaluar los efectos de la hormona del crecimiento y la aparatología funcional sobre el crecimiento



mandibular, demostraron que la aplicación conjunta de GH con aparatología funcional potencian su acción sobre el cartílago condilar, derivándose en un crecimiento mandibular significativamente mayor, donde se encontró un engrosamiento de la capa articular, proliferativa y condroblástica. Además, se evidenció que, al aplicarse ambos factores de manera conjunta, se estimula la expresión de metaloproteinasas 1 y 13 (MMP-1 MMP-13), llegando a ser casi el doble al compararse con el uso de aparatología de reposicionamiento mandibular solamente; cabe recordar que tanto la MMP-1 y la MMP-13 son proteasas importantes en la remodelación y mineralización del cartílago, ayudando a la transformación del cartílago en hueso(35).

La producción local de IGF1 en el cartílago es paralela a la distribución de los receptores de IGF-I, mientras que la acción de la GH sobre este tejido parece ser dependiente de IGF1; se ha demostrado que en el cartílago condilar mandibular, los receptores de la GH (GHR) y IGF1 están presentes en las capas condroprogenitoras y condroblastos del cóndilo. Ante un exceso de GH, la producción local de IGF1 es estimulada a la vez que aumentan también la actividad mitótica y la actividad de las células maduras en el cartílago condilar resultando en una mayor osificación endocondral(6). La teoría del efecto dual, propuesta por Green y cols.(36), nos plantea que el crecimiento del tejido es promovido directamente por la GH y también por medio de un segundo efector, el IGF1, quienes actúan independientemente; donde la hormona estimula directamente la diferenciación de precondrocitos o células jóvenes diferenciadoras que adquieren gradualmente la capacidad de responder al factor de crecimiento insulinoide 1(19); mientras que el IGF1 activa las células en una etapa posterior del desarrollo(9). IGF1 además de sintetizado en el hígado, puede ser también producido localmente en las células proliferativas(37).

## **GH y Hueso**

En el proceso de maduración ósea encontramos 2 mecanismos, osificación endocondral o intramembranosa, es así como las vértebras y los huesos largos del cuerpo se forman mediante osificación endocondral, mientras que los huesos craneales se forman a través de osificación intramembranosa. La GH juega un rol importante en el crecimiento óseo longitudinal, acelerándolo, principalmente en las zonas de osificación endocondral, al estimular el cartílago(6,33). Experimentos en animales, han demostrado que la GH causa un crecimiento óseo específico de las áreas de cartílago, generando una estimulación sobre la proliferación de células progenitoras. Diferenciación del cartílago y la mineralización de la matriz extracelular(38). En humanos, se ha demostrado que la GH aumenta ese crecimiento óseo en estructuras como la mandíbula, al aumentar la actividad mitótica produciendo mayor número de células disponibles para diferenciarse en condrocitos, lo que lleva a mayor cantidad de matriz extracelular que posteriormente se convertirá en hueso(34,37,39).



El proceso de modelado y remodelación óseo está estructurado por una serie de factores de crecimiento locales, citoquinas y hormonas, de las cuales la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento insulinoide 1 son componentes claves(9).

La GH induce la proliferación de células osteoblásticas y células primarias, además de provocar proliferación, diferenciación y producción de procolágeno tipo I, osteocalcina y fosfatasa alcalina en los osteoblastos, que a su vez reaccionaron produciendo proteínas morfogenéticas óseas tipo 2 y 4 (BMP2 – BMP4). BMP 2 y 4, se unen a receptores de superficie de células progenitoras y de los osteoblastos maduros desencadenando una vía de señalización que promueve la diferenciación de células osteoprogenitoras y el aumento de la actividad osteoblástica. IGF1 influye en la función osteoblástica en todas las etapas del desarrollo y aumenta la replicación celular; su acción sobre los osteoblastos está modulada por las proteínas de unión, principalmente, IGFBP 3, 4 y 5; éstas proteínas de unión funcionan de varias maneras, al aumentar la unión de IGF1 a sus receptores, disminuyendo la biodisponibilidad del factor insulinoide; controlando el transporte de IGF1 a células diana, potenciando así su actividad en los tejidos esqueléticos. IGFBP 3 y 5 están asociadas con el efecto estimulante del IGF1, mientras que el IGFBP 4 reduce su efecto(9).

La GH y el IGF1, estimulan la formación ósea, de manera indirecta, mejoran el recambio óseo, ya que, al activar los osteoblastos, conducen a una mayor osteoclastogénesis y una mayor actividad de osteoclastos maduros. Estudios in vivo han confirmado que los osteoclastos humanos expresan receptores de IGF1, lo que confirma también una activación de los osteoclastos de manera directa(37,40,41). Dentro de este proceso, como lo confirma Chen y cols.(42), la Osteoprotegerina (OPG) juega un papel importante en la regulación de la diferenciación y activación osteoclástica y en el mantenimiento del cartílago condilar, como el de la mandíbula, al tener también, efectos inhibitorios sobre los condroclastos. La GH estimula la producción de osteoprotegerina y su acumulación en la matriz ósea(32). Recordemos que: los osteoblastos participan en la activación de los osteoclastos al producir el RANK ligando, que la activación osteoclástica se genera por medio de la unión RANK/RANKL y que la OPG actúa como un receptor señuelo del RANKL, bloqueándolo, y así de esta manera impide la transducción de la señal que activaría los osteoclastos(9,42).

## COMPLEJO CRANEOFACIAL Y GH

El método más utilizado para determinar alteraciones en la secreción de GH es medir los niveles de IGF1 en suero(13). Su interpretación debe ser en función de su fisiología, teniendo en cuenta que en los primeros años de vida sus niveles serán bajos y aumentarán paulatinamente en la infancia hasta llegar a un marcado incremento en la pubertad, etapa donde las mujeres presentarán niveles más elevados que los hombres; por el contrario, en la adultez estos niveles serán mayores en los hombres. Se debe considerar también que las



concentraciones de IGF1 se verán afectadas por situaciones como el estado nutricional (malnutrición o ayunos), insuficiencia hepática, diabetes mellitus no controlada. Se ha encontrado en pacientes con diabetes tipo I resistencia a la acción de la GH, con niveles de la hormona de crecimiento aumentados y niveles de IGF1 disminuidos, lo que conlleva a un menor efecto de control en la secreción de GH en la hipófisis(12,13).

Algunos trastornos en el crecimiento están causados por alteraciones en la secreción de la GH; la disminución en la secreción deriva en un retraso del crecimiento somático y craneofacial, encontrando pacientes con baja estatura, acromicria, cabeza pequeña y dimensiones craneofaciales disminuidas; el exceso en la secreción causaría gigantismo y acromegalia(4,10). El Déficit de hormona de crecimiento (GHD), la estatura corta idiopática (ISS) y síndromes como Prader willi y Turner, son algunas de las condiciones que presentan alteración en la estatura acompañadas por defectos en el crecimiento craneofacial(2,43). Nos centraremos en el GHD y la ISS.

## **ALTERACIONES GH**

*Déficit de Hormona de Crecimiento – GHD:* Secreción menor de GH respecto a los criterios estrictos(11). En términos convencionales, se define como la incapacidad de las células somatotropas de la hipófisis para producir y secretar GH con el fin de aumentar su concentración en suero(44). Su origen puede ser hipofisiario o primario, supra hipofisiario o secundario y por resistencia a la GH, asociada a una alteración del Ghr(8).

### *Características Clínicas:*

En casos de deficiencia congénita de GH el peso y la talla son normales al nacer y durante los primeros 6 meses, tiempo en cual desaceleran su crecimiento. Generalmente, presentan una apariencia facial inmadura, con ancho y longitud de cara disminuidas(3). Circunferencia de la cabeza disminuida, huesos frontales prominentes, nariz en silla de montar, ancho interorbital reducido. Retraso en la edad ósea y dental, respecto a la edad cronológica(45). Perfil convexo, apiñamiento, deficiencia transversal de los maxilares; cefalométricamente, se describen con una rama mandibular corta, base de cráneo posterior pequeña y un tamaño de los maxilares disminuido(2,9).

Salas-Flores y cols., evaluaron el crecimiento craneofacial en pacientes con GHD encontrando medidas de las estructuras faciales más pequeñas, principalmente en la longitud mandibular, la altura facial total y la altura anteroinferior, además, de un tipo facial más retrognático; al ser comparadas con pacientes sanos(46). Por su parte, Oliveira-Neto y cols., al evaluar una población adulta con GHD hallaron características craneofaciales como: reducción en la longitud maxilar y longitud total mandibular, así como del cuerpo mandibular, base de cráneo anterior y posterior, altura facial anterior y posterior; en menor medida, la altura facial anteroinferior y la rama mandibular; respecto a las relaciones



angulares, encontraron normalidad a excepción del ángulo goníaco que se encontraba aumentado(11).

La literatura, también reporta un retraso en la maduración y erupción dental de 1.3 años aproximadamente, indicándonos que el retraso en el crecimiento afecta tanto la altura del cuerpo como el crecimiento y desarrollo de la cara(44), sugiriendo que las estructuras con crecimiento cartilaginoso, tales como el cóndilo mandibular, parecen ser las más afectadas que las estructuras de crecimiento sutural o con osificación intramembranosa(47).

*Estatura Baja Idiopática – ISS:* Su etiología es desconocida o hereditaria. Usado cuando los niños son muy pequeños comparados con otros de su misma edad. En general estos niños no tienen un trastorno endocrino o enfermedad reconocible a la que pueda aducirse su baja estatura. Comúnmente están por debajo del tercer percentil o dos desviaciones estándar y más por debajo de la altura media para su edad(3,8,48).

#### *Características Clínicas:*

Se observa retraso importante en la altura corporal y la maduración ósea, baja velocidad de crecimiento, un retraso facial considerable, especialmente en la altura facial posterior. Cefalométricamente, presentan medidas lineales más pequeñas, excepto, en la base de cráneo anterior y el cuerpo mandibular; altura facial anteroinferior grande, ángulo goníaco aumentado, maxilares retroposicionados, especialmente el inferior, perfil facial retrognático y especialmente las niñas presentan valores de ANB muy altos indicando un perfil esquelético de clase II más severo(3,8).

Según Spiegel y cols(49). La morfología de los niños con ISS fue similar a la de los pacientes con GHD, aunque menos pronunciada(3,44).

### **TRATAMIENTO CON RHGH Y CRECIMIENTO CRANEOFACIAL**

Actualmente, la dosis terapéutica con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH), como tratamiento a GHD o ISS, es de 0.3mg/kg peso/semana por medio de inyecciones subcutáneas, las cuales generalmente son de aplicación diaria(4). El objetivo de este tratamiento es generar una recuperación de la talla del paciente (catch-up Growth), el cual puede darse de 2 maneras, que el paciente presente una aceleración en su tasa de crecimiento, disminuyendo su déficit o que el paciente crezca lentamente pero por un periodo de tiempo más largo(6).



### **Efectos en Crecimiento Craneofacial**

Al revisar la literatura, evidenciamos que diferentes autores han estudiado, en humanos y en animales, los efectos de la terapia con rhGH en las estructuras craneofaciales.

Kellberg y cols, evaluaron 46 niños con edad promedio de 11,8 años que recibieron tratamiento con rhGH, de los cuales 25 se clasificaron con GHD y 21 con ISS y a quienes se les aplicaron 33 y 67  $\mu\text{g}$  de GH/ Kg peso/ día; el seguimiento craneofacial se hizo por medio de radiografías cefálicas, al inicio del tratamiento y cada año durante 4 años y al final del tratamiento; se tuvo un grupo control con 130 pacientes entre 7 y 21 años quienes no recibieron tratamiento. Se observó que la terapia con rhGH genera una mejora general en el crecimiento esquelético facial, un patrón de crecimiento mandibular más prognático con una rotación más anterior de la mandíbula, además, una longitud del cuerpo mandibular y una altura anteroinferior mayor en los niños tratados con GH. Encontrándose también una correlación significativa con el tratamiento ortodóncico, ya que se encontró un mayor desarrollo de la rama mandibular en aquellos niños que no habían sido sometidos a terapia ortodoncia; resultados que demuestran que el tratamiento con rhGH tiene una influencia favorable en el patrón de crecimiento craneofacial de los niños con estatura baja(47).

Segal en 2004, buscando determinar los efectos de la terapia con GH en el crecimiento craneofacial y las proporciones corporales, realizó un estudio con pacientes con GHD en tratamiento y un grupo control con paciente con igual diagnóstico sin tratamiento, utilizando morfometría facial fotográfica, circunferencia craneal y tamaño de pies y manos, concluyeron que el tratamiento con hormona de crecimiento corrige parcialmente los déficits craneofaciales y no afecta negativamente el crecimiento de manos y pies, pero parece dar lugar a un crecimiento excesivo del perímetro cefálico(4).

Por su parte, Choi y cols(50) analizaron por medio de radiografías cefálicas laterales, el efecto de la terapia rhGH en un grupo de niños con ISS comparado con niño diagnosticados con GHD, donde pudieron determinar que la longitud maxilar creció más de lo normal en ambos grupos, la altura de la rama mandibular, la longitud del cuerpo y la longitud mandibular total aumentaron en mayor proporción en las niñas con ISS que en la niñas con GHD, de igual forma sucedió con la altura facial anteroinferior y total anterior. Concluyen indicando que el crecimiento craneofacial de niños con ISS y GHD bajo tratamiento con GH aumentan hacia la norma, pero debe tenerse en cuenta y especial cuidado con las niñas ya que algunas partes pueden ser más sensibles al tratamiento, creciendo más allá de lo normal pudiendo generar un sobrecrecimiento vertical mandibular.

Arends y cols, evaluaron los efectos del tratamiento con GH en el perímetro cefálico y las proporciones corporales comprándolo con un grupo sin tratamiento, encontraron que luego de 3 años de seguimiento del tratamiento con GH se produjo no solo una normalización de la talla y de algunas medidas antropométricas, sino también del perímetro cefálico(51). Van Erum y cols(52) en 1998 al evaluar el efecto de la terapia rhGH



encontraron que la rhGH aceleró el crecimiento varias estructuras craneofaciales, especialmente la altura facial posterior total, la longitud de la base de cráneo y la longitud total mandibular, el aumento de la longitud mandibular, derivó en una mejoría del ángulo SNB, sugiriéndose que la terapia con rhGH en dosis altas conduce a una recuperación del crecimiento craneofacial y genera perfiles menos convexos.

Funatsu y cols(30), en su estudio con niños japoneses comprando los efectos de la terapia de GH a corto plazo (0.4 a 2 años) y largo plazo (Más de 2 años), evidenció valores significativamente mayores para la altura facial superior, longitud maxilar y altura de la rama mandibular en ambos grupos comparados con el grupo control no tratado. Además, la longitud mandibular aumentó significativamente, sugiriendo una aceleración del crecimiento del cartílago condilar con el tratamiento. Estos hallazgos sugieren que los niños con un tratamiento a largo plazo mostraron un aumento en el crecimiento esquelético craneofacial, además, que mejora la oclusión y el perfil.

### **IMPLICACIONES CLÍNICAS.**

Es importante indagar si los pacientes que llegan a consulta presentan alguna alteración del crecimiento y si se encuentran o requieren tratamiento con rhGH.

Aunque bibliografía reporta que pacientes con alteraciones del crecimiento asociadas a deficiencias de GH presentan perfiles más retrognáticos y tendencia a clase II, no necesariamente es una regla. Por lo tanto, si estos pacientes presentan un tipo esquelético clase I se debe vigilar el crecimiento para evitar que como resultado de la terapia se pudiese generar un perfil indeseado. Así mismo, en un paciente esqueléticamente clase III, debemos controlar de manera más juiciosa el crecimiento mandibular para evitar alteraciones más severas, ya que en estos pacientes con la terapia podría generarse un sobrecrecimiento mandibular. Mientras que en pacientes Clase II, la terapia con hormona del crecimiento resultaría en un factor benéfico ya que ayudaría la corrección de dicha relación esquelética, más aun si es tratada conjuntamente con un adelantador mandibular. Es así, como actualmente se estudia la idea de utilizar la terapia con rhGH, en pacientes clase II que incluso no presenten alteraciones de crecimiento asociados a déficit de GH, como un tratamiento coadyuvante.

### **CONCLUSIÓN.**

El tratamiento con rhGH resulta ser favorable para el crecimiento de las estructuras craneofaciales. Así, medidas como la altura facial anterior y posterior, altura de la rama y longitud total mandibular parecen presentar una mejor respuesta con la suplementación, llegando a alcanzar incluso valores de normalidad. Derivándose clínicamente en una mejoría del perfil retrognático a expensas del crecimiento mandibular.



## BIBLIOGRAFIA

1. Yakar S, Werner H, Rosen CJ. 40 years of IGF1: Insulin-like growth factors: Actions on the skeleton. *J Mol Endocrinol*. 2018;61(1):T115–37.
2. Hodge N, Simmons KE, Evans CA, Fadavi S, Viana G. Occlusal Characteristics of Individuals with Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Russell-Silver Syndrome. *J Dent Child* [Internet]. 2015;82(3):135–40. Available from: <https://liverpool.idm.oclc.org/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ddh&AN=113147384&site=ehost-live&scope=site>
3. Davidopoulou S, Chatzianni A. Craniofacial morphology and dental maturity in children with reduced somatic growth of different aetiology and the effect of growth hormone treatment. *Prog Orthod*. 2017;18(1):4–11.
4. Segal DG, Pescovitz OH, Schaefer GB, DiMeglio LA. Craniofacial and acral growth responses in growth hormone-deficient children treated with growth hormone. *J Pediatr*. 2004;144(4):437–43.
5. Guyton A, Hall J. *Tratado de fisiología Humana*. Vol. 12, Elsevier Saunders. 2011. p. 1092.
6. Litsas G. Growth hormone therapy and craniofacial bones: A comprehensive review. *Oral Dis*. 2013;19(6):559–67.
7. Bazán NE. Capítulo 62 : HORMONA DE CRECIMIENTO. UNIDAD VII Endocrinol [Internet]. 2002;12. Available from: <https://umnutrideporte.files.wordpress.com/2012/05/cap-062-gh.pdf>
8. M. Pombo y Cols. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4ta ed. McGraw Hill Interamericana; 2012.
9. Litsas G. Growth Hormone and Craniofacial Tissues. An update. *Open Dent J* [Internet]. 2015;9(1):1–8. Available from: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TODENTJ-9-1>
10. Ramirez-Yañez GO, Smid JR, Young WG, Waters MJ. Influence of growth hormone on the craniofacial complex of transgenic mice. *Eur J Orthod*. 2005;27(5):494–500.
11. Oliveira-Neto LA, Melo MDFB, Franco AA, Oliveira AHA, Souza AHO, Valença EHO, et al. Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency. *Angle Orthod*. 2011;81(4):578–83.
12. Álvarez-Castro P, Isidro ML, Cordido YF. Secreción de la hormona del crecimiento en la diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2003;50(5):156–61.





13. Luisa M, Ybern G, Parera LA, et al. Factores a tener en cuenta en la interpretación de los resultados de la concentración sérica del factor de crecimiento insulinoide tipo 1 ( IGF-1 ) serum levels. *Esp R, Pediatr E*. January 2014. 51–8.
14. Reinecke M, Schmid AC, Heyberger-Meyer B, Hunziker EB, Zapf J. Effect of growth hormone and insulin-like growth factor I (IGF-I) on the expression of IGF-I messenger ribonucleic acid and peptide in rat tibial growth plate and articular chondrocytes in vivo. *Endocrinology*. 2000;141(8):2847–53.
15. Pirinen S. Endocrine regulation of craniofacial growth. *Acta Odontol Scand*. 1995;53(3):179–85.
16. Domené HM. El déficit de ALS en la talla baja idiopática. 2017;8(11):8–13.
17. Laron Z. Laron Syndrome (Primary Growth Hormone Resistance or Insensitivity): The Personal Experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1031–44.
18. Yamaguchi T, Maki K, Shibasaki Y. Growth hormone receptor gene variant and mandibular height in the normal Japanese population. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2001;119(6):650–3.
19. Visnapuu V, Peltomäki T, Rönning O, Vahlberg T, Helenius H. Growth hormone and insulin-like growth factor I receptors in the temporomandibular joint of the rat. *J Dent Res*. 2001;80(10):1903–7.
20. De Faria MEJ, Carvalho LR, Rossetto SM, Amaral TS, Berger K, Arnhold IJP, et al. Analysis of craniofacial and extremity growth in patients with growth hormone deficiency during growth hormone therapy. *Horm Res*. 2009;71(3):173–7.
21. Wurgaft, Rosa; Montenegro M. Desarrollo y Estructura de la Articulación Temporomandibular [Internet]. *Desarrollo y Crecimiento Articular*. 2003. 230 p. Available from: [http://members.tripod.com/biol\\_uprponce/images/pdfs/enero04/lbdesa1.pdf](http://members.tripod.com/biol_uprponce/images/pdfs/enero04/lbdesa1.pdf)
22. Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M. Endochondral ossification: How cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(1):46–62.
23. Montenegro MA, Rojas M, Domínguez S. Osteogénesis Comparativa De Los Cartílagos Secundarios De La Clavícula Y Placas Epifisiarias De Los Huesos Largos. *Int J Morphol*. 2009;22(3):201–6.
24. Romero Peláez CM, Torres Murillo EA, Pinto Parada YA. Crecimiento del cartílago condilar. Una revisión de la literatura. *Odontol Sanmarquina*. 2018;21(2):131.
25. Petrovic, A; Stutzmann, J; Oudet C. Procesos de Control en el Crecimiento Postnatal del Cartílago Condilar de la Mandíbula. *Revsta Iberoam Ortod*. 1986;6:11–58.
26. Ross, M; Pawlina W. *Histología Texto y Atlas Correlacion con biología celular y molecular*. 7th ed. Wolters Kluwer; 1071 p.



27. Durkin JF. Secondary cartilage: A misnomer? *Am J Orthod.* 1972;62(1):15–41.
28. Berraquero R, Palacios J, Gamallo C, de la Rosa P, Rodriguez JI. Prenatal growth of the human mandibular condylar cartilage. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1995;108(2):194–200.
29. Copray JCVM, Jansen HWB, Duterloo HS. Growth and growth pressure of mandibular condylar and some primary cartilages of the rat in vitro. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1986;90(1):19–28.
30. Funatsu, Minayo; Sato, Koshi; Mitani H. Effects Growth Hormone on Craniofacial Growth: Duration of replacement therapy. *Angle Orthod.* 2006;76:970–7.
31. Gonzalez PN, Kristensen E, Morck DW, Boyd S, Hallgrímsson B. Effects of growth hormone on the ontogenetic allometry of craniofacial bones. *Evol Dev.* 2013;15(2):133–45.
32. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2008;29(5):535–59.
33. Bail H, Klein P, Kolbeck S, Krummrey G, Weiler A, Schmidmaier G, et al. Systemic application of growth hormone enhances the early healing phase of osteochondral defects - A preliminary study in micropigs White star. *Bone.* 2003;32(5):457–67.
34. Feizbakhsh M, Razavi M, Minaian M, Teimoori F, Dadgar S, Maghsoodi S. The effect of local injection of the human growth hormone on the mandibular condyle growth in rabbit. *Dent Res J (Isfahan).* 2014;11(4):2–7.
35. Wang S, Ye L, Li M, Zhan H, Ye R, Li Y, et al. Effects of growth hormone and functional appliance on mandibular growth in an adolescent rat model. *Angle Orthod.* 2018;88(5):624–31.
36. Green H, Morikawa M, Mxon T. A dual effector theory of growth-hormone action. *Differentiation [Internet].* 1985 Jul;29(2):195–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301468111607111>
37. Ohlsson, C; Bengtsson, B; Isaksson, O; Andreassen TSM. Growth hormone and bone. *Endocr Rev [Internet].* 1998;19(1):55–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8342385>
38. GILA MAOR, ZEEV HOCHBERG, KLAUS VON DER MARK, DICK HEINEGARD MS. Human Growth Hormone Enhances Chondrogenesis and Osteogenesis in a Tissue Culture System of Chondroprogenitor Cells. *Endocrinology.* 1989;125(3):1239–45.
39. C.M. F, L. K, G. D. The effect of growth hormone therapy on mandibular and cranial base development in children treated with total body irradiation. *Eur J Orthod [Internet].* 2002;24(3):285–92. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=35485992>



40. K Nishiyama, T Sugimoto, H Kaji, M Kanatani, T Kobayashi KC. Stimulatory effect of growth hormone on bone resorption and osteoclast differentiation. *Endocrinology*. 1996;137(1):35–41.
41. C W. Growth hormone and bone metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993;128(2):14–8.
42. Chen D, Liu Y, Liu Z, Wang P. OPG is Required for the Postnatal Maintenance of Condylar Cartilage. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2019;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-018-00510-z>
43. Tsuboi Y, Yamashiro T, Ando R, Takano-Yamamoto T. Evaluation of catch-up growth from orthodontic treatment and supplemental growth hormone therapy by using Z-scores. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2008;133(3):450–8.
44. Kjellberg H, Beiring M, Wikland KA. Craniofacial morphology, dental occlusion, tooth eruption, and dental maturity in boys of short stature with or without growth hormone deficiency. *Eur J Oral Sci* [Internet]. 2000;108(5):359–67. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0722.2000.108005359.x>
45. Kumar V, Venkataraghavan K, Krishnan R, Patil K, Munoli K, Karthik S. The relationship between dental age, bone age and chronological age in underweight children. *J Pharm Bioallied Sci* [Internet]. 2013;5(5):73. Available from: <http://www.jpbonline.org/text.asp?2013/5/5/73/113301>
46. Salas-Flores R, González-Pérez B, Barajas-Campos RL, Gonzalez-Cruz B. Changes on craniofacial structures in children with growth-hormone-deficiency. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2010;48(6):591–5.
47. Kjellberg H, Wikland KA. A longitudinal study of craniofacial growth in idiopathic short stature and growth hormone-deficient boys treated with growth hormone. *Eur J Orthod*. 2007;29(3):243–50.
48. Bryant J, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003;(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004440>
49. Spiegel RN, Sather AH, Hayles AB. Cephalometric study of children with various endocrine diseases. *Am J Orthod* [Internet]. 1971 Apr;59(4):362–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002941671902326>
50. Choi SH, Fan D, Hwang MS, Lee HK, Hwang CJ. Effect of growth hormone treatment on craniofacial growth in children: Idiopathic short stature versus growth hormone deficiency. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2017;116(4):313–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2016.05.011>
51. Arends NJT. Head Circumference and Body Proportions Before and During Growth Hormone Treatment in Short Children Who Were Born Small for Gestational Age. *Pediatrics* [Internet]. 2004;114(3):683–90. Available from:



<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2003-0152-L>

52. Van Erum R, Mulier G, Carels C, De Zegher F. Craniofacial growth and dental maturation in short children born small for gestational age: Effect of growth hormone treatment. *Horm Res.* 1998;50(3):141–6.

