

Diagnóstico del retraso del crecimiento

L. CASTRO-FEIJOO Y M. POMBO

Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de
Pediatría. Hospital Clínico Universitario
de Santiago de Compostela. Universidad de Santiago de Compostela.
Santiago de Compostela. España.

El crecimiento es un proceso biológico complejo, producto de la interacción entre múltiples factores endógenos (genéticos, hormonales, metabólicos, receptividad de los tejidos diana) y factores exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales). Es uno de los indicadores más sensibles del estado de salud del niño, de su nutrición y de sus antecedentes genéticos. Las desviaciones de la normalidad pueden ser la primera manifestación de una patología subyacente congénita o adquirida, por lo que se necesita disponer de una correcta comprensión del proceso del crecimiento y de los diferentes trastornos que pueden alterarlo. Entendemos por talla baja aquella en la que un individuo se encuentra por debajo de -2 desviaciones estándar, para una determinada edad y sexo, en relación con la media poblacional. Actualmente, la clasificamos en talla baja idiopática y talla baja patológica. El diagnóstico continúa basándose en la correcta interpretación de la anamnesis y de la exploración física, aun cuando la historia reciente de la endocrinología se ha caracterizado por un emergente desarrollo de los métodos diagnósticos. Entre ellos destacan los avances en genética molecular, que han permitido la localización y caracterización en el ser humano de los genes que codifican proteínas implicadas en la regulación hormonal del crecimiento, como GH, POU1F1, PROP 1, Hex1, rGHRH, rGH, IGF-1, LHX3, LHX4, etc. Esta área constituye una de nuestras principales líneas de investigación y en esta revisión aportaremos algunos resultados, entre ellos el hallazgo de una nueva mutación (MiL) en un paciente con síndrome de Laron.

Palabras clave: Crecimiento. Talla baja. Clasificación. Diagnóstico. GH. RGH. POU1F1. PROP1. Ghrelin.

DIAGNOSIS OF GROWTH RETARDATION

Growth is a complex biological process resulting from the interplay between multiple endogenous factors such as genetics, hormones and metabolism as well as exogenous factors such as nutrition, physical activity and psychosocial status. Growth is one of the most sensitive markers of children's health, nutritional status, and genetic background. Deviation from normality may be the first manifestation of an underlying congenital or acquired disorder. Thus, it is important to understand the growth process and the various disorders that can disturb it. Short stature is defined as a condition in which the height of an individual is 2 SD below the corresponding mean height for a given age, sex, and population group. Currently, short stature is classified into idiopathic and pathological. Despite the development of different diagnostic methods, diagnosis is still based on accurate interpretation of the patient's history and physical examination, even though the development of diagnostic methods in endocrinology has recently increased. Among these, advances in molecular genetics can be emphasized. These advances have allowed localization and characterization of the genes codifying hormonal regulation of growth such as GH, POU1F1, PROP 1, Hex 1, GHRHR, GHR, IGF-1, LHX3, LHX4, etc. This field constitutes a major line of inquiry. In this review we discuss some of the results, among them the discovery of a new mutation (MiL) in a patient with Laron syndrome.

Key words: Growth. Short stature. Classification. Diagnosis. GH. GHR. POU1F1-PROP1. Ghrelin.

La evaluación del crecimiento es el eje alrededor del cual gira la valoración del niño en la clínica pediátrica, precisamente por ser una etapa de la vida caracterizada por un crecimiento constante.

Es, por tanto, un indicador muy sensible del estado de salud del niño, de su nutrición y de sus antecedentes genéticos. Las desviaciones de la normalidad pueden ser la primera manifestación de un proceso patológico subyacente, congénito o adquirido, por lo que se necesita disponer de una correcta comprensión del proceso del crecimiento y de los diferentes trastornos que pueden alterarlo.

ASPECTOS GENERALES

El crecimiento longitudinal es un proceso biológico complejo,

Correspondencia: Prof. M. Pombo.
Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. USC.
A Choupana, s/n. Santiago de Compostela. 15706 A Coruña. España.
Correo electrónico: pdmapoar@usc.es

Manuscrito recibido el 21-1-2003; aceptado para su publicación el 10-2-2003.

resultado de múltiples interacciones entre factores endógenos (genéticos, hormonales, procesos metabólicos, receptividad de los tejidos diana) y factores exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales). Aunque la importancia de ambos resulta difícil de cuantificar, se estima que, en la talla adulta de un individuo, son los factores endógenos los que tienen una mayor influencia (50-80%); mientras que los exógenos están reflejados en el incremento de la talla adulta en los países industrializados debido a las mejoras en las condiciones sociales, sanitarias y económicas. Por tanto, el crecimiento humano depende, fundamentalmente, de la interacción entre estos factores, que se influyen entre sí de manera recíproca y continua, de forma que la máxima talla adulta que se puede alcanzar está genéticamente determinada, pero la expresión de esta potencialidad depende básicamente del estado de salud y nutrición del individuo^{1,2}.

El ritmo del crecimiento es desigual a lo largo de la vida; durante él existen períodos críticos, como el período embrionario y fetal, fundamental para la mayoría de los órganos, los primeros meses de vida y la adolescencia, con el brote puberal. Se denominan así por cuanto representan momentos de especial vulnerabilidad, ya que se entiende que una misma noxa no tendrá los mismos efectos si actúa en un momento de máximo crecimiento tisular que si lo hace en épocas de mayor reposo.

El crecimiento longitudinal es un proceso continuo, pero no lineal; en la etapa posnatal se distinguen 3 fases: *a*) lactancia: caracterizada por un crecimiento rápido durante los primeros 2 años de vida, con un aumento de 35-40 cm; *b*) infancia: caracterizada por una velocidad relativamente constante de alrededor de 5-7 cm por año; *c*) pubertad: caracterizada por un estirón puberal entre 8-12 cm al año dependiendo del sexo del adolescente³.

La valoración del crecimiento se basa en el análisis de los cambios que se producen a lo largo del tiempo en el tamaño, la forma y la composición del organismo. Se trata de un proceso tan complejo que es imposible estudiarlo con precisión en su totalidad. Por eso, para evaluar los aspectos más importantes se ha seleccionado un conjunto de parámetros o medidas, denominadas indicadores de crecimiento, cuyo análisis permite hacer una estimación aproximada de la forma en que se producen los cambios somáticos².

En un sentido general, un indicador de crecimiento es cualquier dato mensurable que sirva para evaluar un aspecto parcial del crecimiento. Los más ampliamente utilizados desde el punto de vista clínico son las medidas antropométricas, las determinaciones bioquímicas, las pruebas funcionales y, actualmente, las técnicas de diagnóstico por imagen y los estudios moleculares².

También es fundamental la valoración del nivel de desarrollo o grado de madurez alcanzado para tener una idea aproximada de la "edad biológica". No hay ningún método que, aisladamente, permita abordar

con precisión la maduración. La valoración conjunta de los datos aportados por el estudio de la maduración ósea, la maduración sexual y determinados marcadores bioquímicos es lo más útil y lo que habitualmente se utiliza en clínica humana².

El estudio de la maduración ósea es el que refleja más fielmente la edad biológica; es su relación con otros fenómenos madurativos, como los cambios puberales, mucho más estrecha que cualquier otra medida antropométrica. El proceso de maduración sexual se puede valorar a través de tres tipos de datos clínicos distintos, pero estrechamente relacionados e interdependientes: los cambios en la secreción de hormonas sexuales, la aparición de los caracteres sexuales secundarios y las modificaciones morfológicas con las que culmina el proceso de dimorfismo. Otra forma de evaluar el grado o nivel madurativo es el estudio de determinados marcadores bioquímicos ya que, además del aumento de tamaño y el cambio de forma, durante el crecimiento se producen cambios en las proporciones de los distintos componentes del organismo y, mediante el análisis de estos cambios (fosfatasa alcalina, hidroxiprolina, IGF-1), se puede obtener información del proceso de crecimiento².

Asimismo, el conocimiento de los elementos que conforman el eje de la hormona de crecimiento, tanto desde el punto de vista fisiológico como genético, nos permitirá comprender las enfermedades relacionadas con sus alteraciones. Recordemos que la producción y liberación de la hormona del crecimiento (GH) están reguladas por dos neurohormonas hipotalámicas, la estimuladora o liberadora de GH (GHRH o GRF) y la inhibidora o somatostatina (SS o SRIF). Múltiples neurotransmisores y neuropéptidos regulan la secreción de GH a través de la modulación de las neuronas somatostatinérgicas y productoras de GH. También los secretagogos, como la GHRP-6 o la GHRP-2, estimulan fisiológicamente la liberación de GH, actuando tanto a nivel central (hipotalámico) como en las células somatotropas. Recientemente se han descrito factores hormonales, como ghrelín (se encuentra en el estómago, así como en hipotálamo), cuya función sobre la secreción de GH no está aún clara⁴⁻⁶.

Además, existen factores periféricos que ejercen un papel modulador de la secreción de GH, como los esteroides sexuales, que tendrían un rol importante en el patrón dimórfico sexual de la secreción de GH y la leptina que, a través de la inhibición de las células productoras de NPY en el núcleo arcuato, parecen desempeñar un papel estimulador de la secreción de GH⁴.

La principal función de la GH es estimular el crecimiento posnatal del niño; su secreción muestra un ritmo circadiano, con picos de secreción de mayor tamaño durante las primeras horas de sueño nocturno, que coinciden con las fases III y IV del mismo (fases de ondas lentas en el EEG). Con la llegada de la pubertad, la producción de GH aumenta y los picos nocturnos son más amplios y altos.

Muchas de las acciones mitógenas y anabólicas de la GH están mediadas por una familia de péptidos IGF

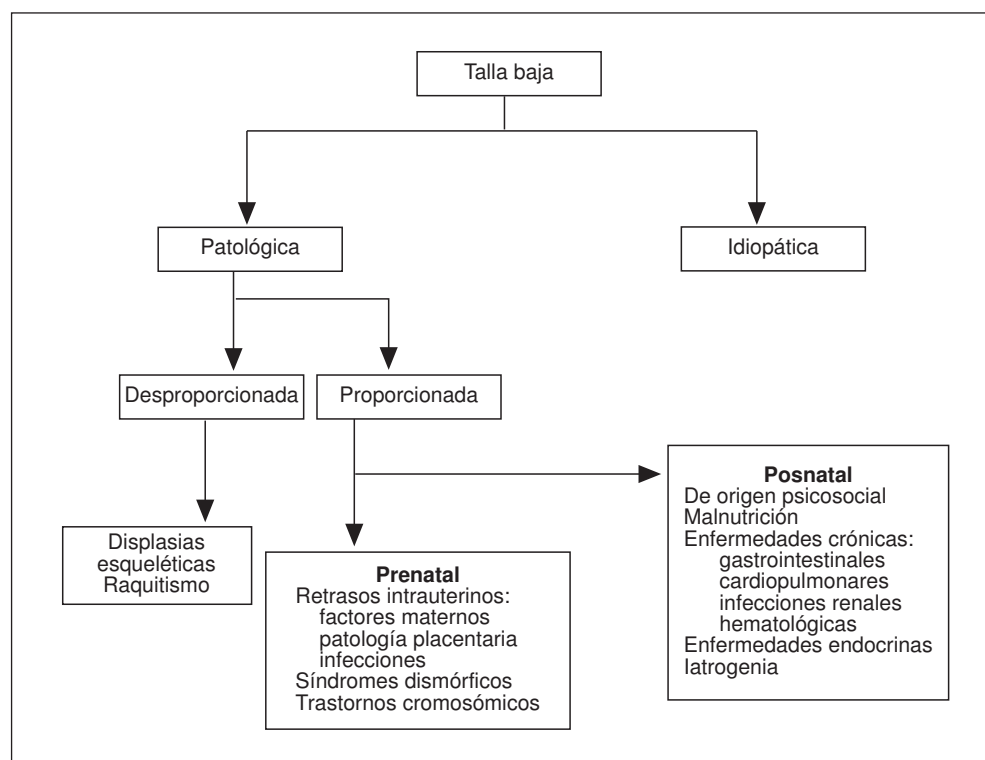


Fig. 1. Clasificación de la talla baja.

(*insulin like growth factor*), antes conocidas como somatomadinas. Sus concentraciones en el suero varían con la edad, presentando un patrón característico de valores bajos al nacer que van incrementándose progresivamente hasta la pubertad, a partir de la cual los valores descienden. Dado que las concentraciones de IGF-1 circulantes también se encuentran influidas por otros factores (nutrición, valores de tiroxina, enfermedades crónicas, etc.), no constituyen un marcador sensible ni específico de la deficiencia o la alteración de la GH.

Por otra parte, el 95% de los IGF circulantes están unidos a unas proteínas transportadoras (IGFBP), de las cuales se han caracterizado seis (IGFBP 1-6). La IGFBP-3 es la principal transportadora de IGF y la más dependiente de GH, lo que permite obtener una idea aproximada de los valores circulantes de IGF, así como del estado de secreción-acción de GH. Esta proteína transportadora forma un complejo ternario con la IGF y la subunidad ácido-lábil o ALS. Otro marcador útil, en combinación con los valores de IGF-1 e IGFBP-3, es la IGFBP-2, cuyas concentraciones en el plasma son más estables. También la proteína transportadora de GH (GHBP) podría ser útil en la valoración de los casos de resistencia a la GH, ya que su estructura es idéntica a la porción extracelular del receptor de la GH, por lo que sus concentraciones plasmáticas serían un reflejo de las concentraciones tisulares de receptores de la GH, que podrían estar disminuidos en los casos de resistencia a la GH⁷⁻⁹.

Este sistema o eje fisiológico involucrado en el crecimiento ha sido motivo de importantes investigacio-

nes en los últimos años, tanto básicas como clínicas, que están sentando las bases para lo que en el futuro constituirá una nueva forma de enfocar, desde el punto de vista etiopatogénico, clínico y terapéutico, las enfermedades relacionadas con el crecimiento.

El crecimiento puede alterarse por defecto (hipocrecimiento) o por exceso (hipercrecimiento). En esta revisión abordaremos aspectos relacionados con el retraso de crecimiento, que es uno de las principales motivos de consulta en la edad pediátrica⁸.

El retraso de crecimiento se caracteriza por una combinación de alteraciones auxológicas, clínicas, genéticas, radiológicas, metabólicas y hormonales que pueden estar presentes en una mayor o menor medida y que orientarán el diagnóstico. Resulta fundamental discriminar el origen etiológico del déficit de crecimiento, para así poder proceder al tratamiento en los individuos en quienes es factible. La historia reciente de la endocrinología pediátrica se ha caracterizado por un emergente desarrollo de los métodos diagnósticos, que tienen como finalidad identificar, entre la amplia población con una talla baja, a los individuos con una talla baja patológica.

En los últimos años hemos asistido, además, a importantes avances en la genética molecular. Las bases moleculares de la talla baja se han desarrollado gracias a la localización y caracterización en el ser humano de los genes que codifican las proteínas implicadas en la regulación hormonal del crecimiento, como la hormona de crecimiento hipofisaria (GH), el factor de transcripción hipofisario número 1 (POU1F1), el pro-

feta del Pit 1 (Prop 1), el factor de transcripción Hex1, la hormona hipotalámica liberadora de GH (GHRH), el receptor de GHRH (rGHRH), el receptor de GH (rGH), LHX3, LHX4, y los IGF, en especial IGF-1, entre otros^{8,10,11}.

CLASIFICACIÓN Y VALORACIÓN DEL RETRASO DE CRECIMIENTO

Entendemos por talla baja cuando la talla de un individuo para una determinada edad y sexo se encuentra por debajo de -2 desviaciones estándar (DE) en relación con la media poblacional. Es lógico pensar que cuanto mayor sea la desviación de la talla con respecto a la media, mayor será la probabilidad de encontrar una enfermedad subyacente.

La terminología utilizada para denominar y clasificar los problemas de retraso de crecimiento es variada. Tradicionalmente, en la práctica clínica se ha clasificado en dos tipos: las variantes normales (talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento) y las patológicas.

Nosotros, sin embargo, preferimos clasificar la talla baja en patológica e idiopática (fig. 1). Las patológicas pueden ser debidas a retraso del crecimiento intrauterino, a alteraciones del eje de la GH o por otras hormonas que influyen en el crecimiento, como las hormonas tiroideas, los glucocorticoides y los esteroides sexuales. Las alteraciones en el eje de la GH pueden deberse a diferentes aspectos: déficit de síntesis, de secreción o insensibilidad de los receptores, tanto de la GH como de los IGF. Denominamos talla baja idiopática a aquellas situaciones en las que desconocemos la causa de la misma¹²⁻¹⁴.

TALLA BAJA IDIOPÁTICA

En la práctica clínica continuamos utilizando los términos talla baja familiar (TBF) y retraso constitucional del crecimiento debido, posiblemente, a que nos permiten abordar de una forma práctica en la consulta la talla baja idiopática (TBI) y, sobre todo, porque facilita la orientación al paciente y su familia. Por ello, daremos una breve explicación de estos conceptos para, posteriormente, analizar el de TBI, que consideramos un término más correcto, ya que refleja nuestro desconocimiento en muchos de los casos de talla baja que hasta hace poco considerábamos como variantes de la normalidad.

El diagnóstico de TBF se realiza por exclusión, y la garantía diagnóstica la proporciona únicamente la propia evolución. No se puede catalogar a un paciente como portador de la misma sólo por cumplir con los criterios de talla baja y tener algún antecedente familiar positivo si no ha sido sometido a un estudio completo. Los antecedentes familiares demostrarán la existencia, en efecto, de una talla baja materna y/o paterna o de otros miembros. Pero insistimos en que es

importante resaltar que no siempre que los padres sean bajos se tratará de una TBF, ya que la presencia de este dato no excluye que el niño/a pueda padecer, además, otras causas de retraso de crecimiento tratables. Debemos considerar que un paciente presenta TBF cuando cumple con los siguientes criterios diagnósticos: peso y talla normales en el momento del nacimiento, talla por debajo de -2 DE para la edad, el sexo y la población de referencia, antecedentes familiares de talla baja, proporciones corporales normales, velocidad de crecimiento normal ($>$ percentil 25), pubertad normal, edad ósea normal (diferencia máxima de 1 año con la edad cronológica), pronóstico de talla adulta semejante a la talla diana, talla final baja y ausencia de enfermedad orgánica, endocrina, nutricional o carencia afectiva¹⁴⁻¹⁶.

El retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo (RCCD) se ha descrito como un entretardamiento en el ritmo de maduración. Desde el punto de vista de la herencia, su comportamiento es autosómico dominante, por lo que está ampliamente difundido en la población, en la que podemos encontrar, hasta en un 50% de las familias, uno o dos sujetos afectados; en los niños afectados existirá el antecedente en uno o ambos padres en un 60-80%. Lo difícil *a priori* es saber si el paciente es portador de una talla baja patológica (causal) o está constitucionalmente retrasado. Así, es lógico pensar que el diagnóstico de retraso constitucional no pueda establecerse de entrada, en una primera consulta, sino más bien de forma evolutiva, según sea no sólo la situación estatural actual sino también su evolución puberal. Hay que pensar que no sólo la talla parenteral es indicador de la talla final del paciente (talla diana), sino que el patrón del desarrollo puberal familiar es la mejor orientación del desarrollo puberal del paciente y sirve, asimismo, de criterio diagnóstico.

La clínica del retraso constitucional se encuentra marcada por una longitud y peso neonatal normales, con una velocidad de crecimiento adecuada durante un período variable, seguida de una desaceleración que se presenta en general hacia los 6-12 meses de edad, por lo que, a los 2-3 años la talla se coloca por debajo de -2 DE o del percentil 3. Posteriormente, la velocidad del crecimiento adquiere un rango normal y, entonces, el patrón de crecimiento se sitúa próximo al percentil 3 y sigue paralelo al mismo. A partir de los 7-8 años puede producirse ya un entretardamiento del crecimiento, con una ganancia anual que, con frecuencia, no supera los 3 cm. Al llegar a la edad puberal, el estirón y el desarrollo se retrasan 2-4 años con respecto a lo habitual, iniciándose con un retraso idéntico al de la edad ósea. La presentación de la pubertad se corresponde mejor con la edad ósea que con la edad cronológica: la pubertad se retrasa en la misma medida que la edad ósea y comienza cuando ésta alcanza un nivel de maduración apropiado, aproximadamente a los 11 años en las niñas y los 12 años en los niños. Una vez se inicia la pubertad, la progresión de los caracteres sexuales y del

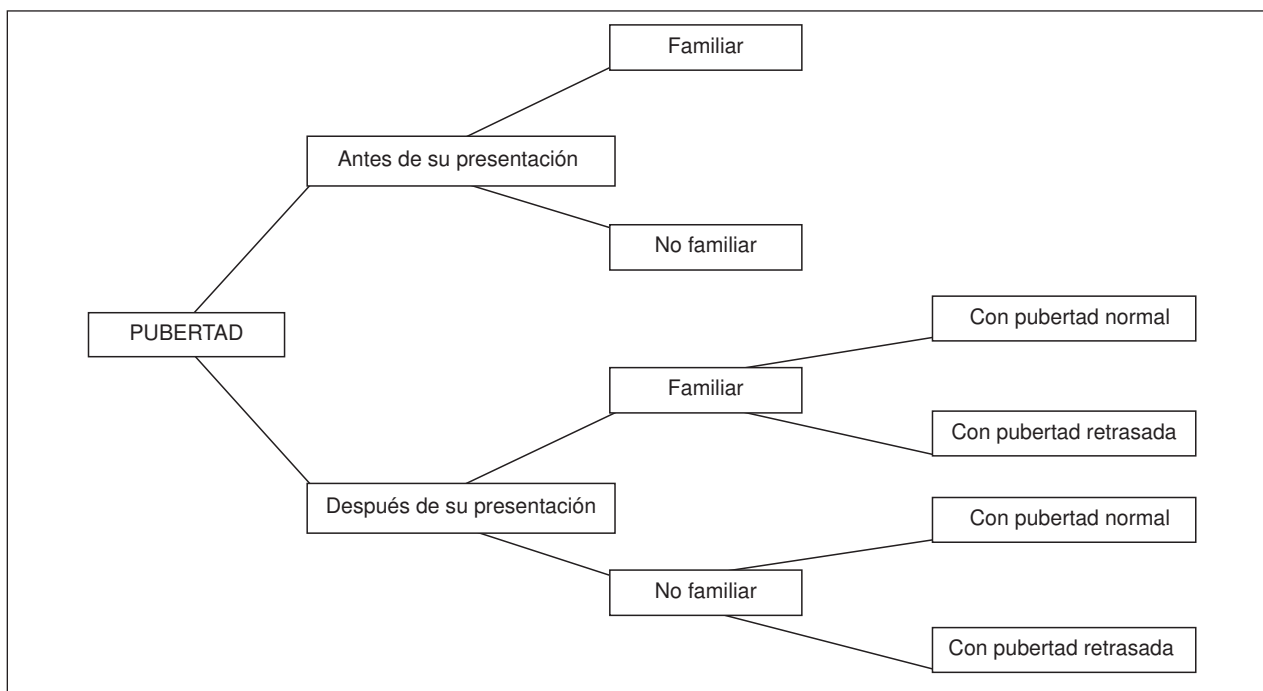


Fig. 2. Talla baja idiopática: clasificación en relación con la pubertad.

crecimiento lineal sigue un ritmo normal. En relación con la talla final, hay divergencia de opiniones. Algunos autores señalan que sería normal; sin embargo, datos actuales indican que no siempre es así, ya que en un 10-20% sería inferior a los límites normales, lo que hace pensar en alguna circunstancia que hace que estos individuos no desarrollen su potencial genético. Una hipótesis sería la de que el retraso constitucional constituiría una situación heterogénea que se acompañaría de diferentes grados de afección de la talla final^{3,12}.

La coincidencia de más de un trastorno del crecimiento puede modificar la presentación clásica del retraso constitucional. Particularmente la TBF, que es tan frecuente como el retraso constitucional, exagera la disminución de la estatura. Estos niños pueden ser muy bajos, de manera que se presentan como un verdadero reto para el diagnóstico diferencial con otras causas de talla baja patológica¹².

Actualmente, algunos autores, entre los que nos contamos, preferimos usar el término genérico de TBI para referirnos a todas aquellas situaciones de talla baja por debajo de -2 DE para la edad, el sexo y una población determinada, y que cumplen los siguientes criterios: talla normal en el momento del nacimiento, proporciones corporales normales, ausencia de enfermedad crónica, orgánica, endocrinopatía o trastornos psicoafectivos, nutrición adecuada y un tiempo de crecimiento o maduración que puede ser normal o lento¹³⁻¹⁶.

Se ha propuesto, además, clasificar a los niños con TBI en relación con la pubertad: *a)* antes de la pubertad, en función de si la talla del paciente se encuentra dentro o por debajo del rango genético o talla diana; se la denominaría talla baja familiar y no familiar, res-

pectivamente, y *b)* después del inicio de la pubertad, en función de si ésta se inició en el momento adecuado o con retraso. Según esta propuesta, la TBF y la no familiar podrían asociarse con una pubertad normal o retrasada.

Ateniéndonos a esta nueva clasificación, los niños con talla por debajo del rango genético e inicio de la pubertad retrasada representarían lo que clásicamente se conoce como retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo, mientras que los niños con talla baja dentro del rango genético y pubertad normal constituirían el grupo de TBF (fig. 2)¹⁴.

La TBI, como el propio nombre indica, no tiene una causa conocida. Resulta, por tanto, lógico pensar que bajo esta denominación estemos incluyendo entidades etiológicamente distintas, pero por ahora inseparables ante la falta de marcadores fiables. Cualquier alteración en los factores que regulan el crecimiento (genéticos, nutricionales, hormonales o del órgano diana y el cartílago de crecimiento) podría condicionar una talla baja persistente y estar implicada en la etiopatogenia de la TBI. Entre los factores susceptibles de causar retraso de crecimiento en estos niños se ha propuesto, y es uno de los campos de investigación que está desarrollando nuestro grupo actualmente y que comentaremos más adelante, la existencia de una resistencia o insensibilidad parcial a la GH, que se explicaría por la presencia de mutaciones en heterocigosis en el receptor de la hormona del crecimiento¹⁷⁻²².

Receptor de GH

El receptor de GH está codificado por un único gen, situado en la porción proximal del brazo corto del cromosoma 5 (5p13.1-p12), que se extiende a lo largo de al menos 87 kb. Este gen está constituido por 10 exones, de los cuales el exón 2 codifica 11 pares de bases (pb) de la región 5' no traducida y el péptido señal, los exones 3-7 codifican el dominio extracelular, el exón 8 el dominio transmembrana y los exones 9 y 10 el dominio citoplasmático y las regiones 3' no traducidas²³.

Con respecto al dominio extracelular del receptor de la GH y su interacción con la GH, han ido emergiendo detalles realmente fascinantes. Mediante estudios cristalográficos se ha podido comprobar que la GH forma un complejo con el receptor. Los datos existentes en la actualidad indican que esta dimerización ocurre de forma secuencial: la GH se une al sitio I de la molécula del receptor y posteriormente se une al sitio II de un segundo receptor, induciéndose la formación de un homodímero. La unión de GH a su receptor y la posterior dimerización de éste producirá, en primer lugar, la unión y activación de una proteincinasa, denominada JAK2, al dominio intracelular del receptor. JAK2 fosforila residuos tirosina de la región citoplasmática del receptor y a una serie de proteínas implicadas en las diferentes vías de señalización intracelular, de las cuales cabe destacar la vía dependiente de la activación de las STAT (*signal transducers and activators of transcription*), la vía de las MAPK/ERK (*mitogen activated protein kinases/extracelular signal regulated kinases*) y la vía dependiente de IRS/PI3-K (*insulin receptor substrate/posphatidil inositol-3-kinase*). Probablemente, la vía de señalización principal implicada en el mecanismo de acción de la GH es la que resulta de la activación de la familia de proteínas denominadas STAT. Aunque hasta el momento se han identificado 6 proteínas diferentes en esta familia, tan sólo tres de ellas, STAT 1, 3 y 5, parecen implicadas en el mecanismo de transmisión de la señal del receptor de GH. Las STAT son factores de transcripción que, en su estado inactivo, se encuentran en el citoplasma, pero que una vez fosforilados por JAK2 se dimerizan (formando homo o heterodímeros) y se translocan al núcleo celular, donde se unen a elementos de respuesta específicos, activando o inhibiendo la transcripción de determinados genes^{14,24,25}.

Una vez conocida la secuencia del receptor de la GH se pudo comprobar que la GHBP de alta afinidad se corresponde con la porción extracelular del receptor de la GH, de manera que la medición plasmática de GHBP puede indicar indirectamente el grado de sensibilidad a la GH (la posibilidad de medir una proteína circulante proporciona información sobre los receptores de los tejidos en todo el cuerpo).

En diferentes estudios realizados en pacientes con talla baja idiopática se encontraron datos bioquímicos y moleculares que sugerían una insensibilidad parcial a la GH. Las alteraciones en el receptor del gen de GH se encontrarían presentes de forma importante (frecuencia aproximada del 30%) en personas selecciona-

das según su talla baja (SDS de la talla ≤ 2), valores bajos de GHBP o de IGF-1 y una velocidad de crecimiento inadecuada. Por el contrario, la frecuencia sería mucho más baja, aproximadamente del 2-5%, en personas con talla baja y seleccionadas según unos valores de GH adecuados. El estudio de las variaciones normales en pacientes frente a la población sana ha llevado a considerar que el polimorfismo G 168 podría interactuar con las mutaciones que contribuyen a un mal crecimiento^{17,22}.

Otra de las posibilidades planteadas últimamente como causa condicionante de la talla baja en este grupo de pacientes es la de que presenten alteraciones en el gen SHOX (*short stature homeobox-containing gene*)²⁶⁻³⁰.

En casos de talla baja no explicada y con secreción normal de GH también se ha especulado con la hipótesis de que existiera una situación de GH biológicamente inefectiva, pero capaz de ser medida en el sangre por los inmunoanálisis. Esta situación clínica ha sido clásicamente diagnosticada por criterios indirectos clínico-bioquímicos, como talla baja, valores normales o elevados de GH, normalidad de la GHBP, valores disminuidos de IGF-I e IGFBP-3 y respuesta positiva a la administración exógena de GH³¹.

El término TBI engloba, pues, una situación clínicamente sencilla de identificar, pero difícil de explicar. La aplicación de la biología molecular a la metodología diagnóstica permitirá aproximarnos de forma más precisa a la identificación de alteraciones en el eje GH-IGF que presentan estos pacientes.

Por último, ya sin importar el término que utilicemos para denominar a esta situación de hipocrecimiento, debemos considerar las repercusiones psicológicas y psicosociales del cuadro clínico, no sólo en la niñez y la adolescencia, sino también en la edad adulta. En estos pacientes, pese a que su desarrollo mental se encuentre acorde con su edad, el desarrollo social se retrasa como consecuencia del desfase de talla y de desarrollo puberal respecto a sus compañeros de edad. Esta situación se produce en un momento de la vida en el que la imagen que cada uno posee de sí mismo se está formando y está influida no sólo por el propio cuerpo, sino también por cómo éste es percibido por el mismo niño y por los demás. Esto determina que muchos de estos pacientes posean una escasa autoestima y condiciona gran parte de sus trastornos emocionales y de comportamiento. Así, la mayoría de ellos mantienen una gran dependencia de sus progenitores y tienden a relacionarse con sujetos de menor edad, evitando actividades sociales heterosexuales, sobre todo si corren el riesgo de revelar su falta de desarrollo corporal y genital. Son frecuentes también, en estos pacientes, las situaciones de rechazo y fracaso escolar, así como las actitudes de irritabilidad y agresividad¹². Por todo ello, la comunidad científica se está planteando la necesidad de una salida terapéutica para este tipo de pacientes. Nuestro grupo está actualmente trabajando en ello, tanto en la búsqueda de las causas etiológicas como en el tratamiento, como comentare-

mos más adelante.

TALLA BAJA PATOLÓGICA

De entrada, distinguiremos aquellos niños con talla baja y proporciones normales (armónicas) de los segmentos corporales de los que presentan talla baja con proporciones corporales inadecuadas (disarmónicas).

Hipocrecimiento sin desproporción corporal

De origen prenatal

Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Los niños nacidos con un crecimiento prenatal restringido o limitado se agrupan bajo este término, que engloba a los recién nacidos vivos cuyo peso o longitud al nacer se sitúa por debajo del límite inferior de lo normal para su edad gestacional. Entre ellos hay que distinguir entre los que presentan un peso, talla y perímetro cefálico en los mismos percentiles o "armónicos" (generalmente de origen endógeno) y aquellos en los que sólo el peso está por debajo del percentil 3, o disarmónicos (generalmente de origen nutricional), y en los que la lesión suele aparecer en el tercer trimestre de gestación. En la actualidad, gracias al avance de la neonatología, la supervivencia de estos niños, incluso con muy bajo peso al nacimiento, ha aumentado considerablemente. Una vez superadas las complicaciones en el período neonatal inmediato, suponen un nuevo reto las secuelas a largo plazo, entre ellas, las enfermedades del crecimiento, ya determinadas en el período fetal^{32,12}.

Clásicamente, los factores causales pueden subdividirse en cuatro categorías específicas: ambientales, maternas, placentarias y fetales³².

1. Factores ambientales. Son determinantes críticos para el crecimiento potencial del feto; dentro de ellos, el patrimonio del origen étnico está ligado al estado socioeconómico-cultural y a la localización geográfica (altitud) y, desde luego, a la malnutrición.

2. Factores placentarios. El crecimiento fetal es un período de rápida generación celular, diferenciación y organogénesis, durante el cual el feto crece principalmente por un proceso de multiplicación celular. Durante la vida fetal, el crecimiento lineal presenta una velocidad extraordinaria, con picos que alcanzan 10-11 cm/mes hacia el 4-5 mes, declinando gradualmente en el último trimestre. Las anomalías placentarias, incluidos un desarrollo embriológico anormal, las lesiones por infección y los accidentes vasculares, se consideran entre los factores etiológicos más frecuentes de las alteraciones del crecimiento intrauterino como consecuencia de la disminución del débito útero-placento-fetal. Además, hay otras causas vasculares locales, como la diabetes mellitus y la hipertensión, de larga evolución o mal controladas, que se traducirán en

RCIU.

3. Factores maternos. Muchos factores relacionados con la salud de la madre tienen influencia sobre el crecimiento fetal, como la desnutrición crónica materna o aguda durante la gestación, enfermedades como la toxemia, nefropatía, cardiopatía, hipertensión, etc. Los fármacos ingeridos por mujeres gestantes pueden ser potencialmente lesivos para el crecimiento del feto e incluyen los efectos teratogénicos de la ingestión excesiva de alcohol, narcóticos como heroína y morfina, tabaco, anticoagulantes y anticonvulsivos, como fenitoína. Los hijos de madres mayores o muy jóvenes, así como los primeros hijos y los nacidos tras múltiples embarazos, son también propensos a ser más bajos. La deficiencia de cinc en la madre también se ha considerado como causa de RCIU, aunque este aspecto aún es controvertido.

4. Factores del feto. Las dos causas más frecuentes son las anomalías congénitas y las cromosomopatías, aunque las infecciones congénitas parece que están adquiriendo una importancia creciente en la etiopatogenia del retardo del crecimiento. El embarazo múltiple está bien reconocido como causa de desproporción en el tamaño de un gemelo a otro, lo cual dependerá, en parte, de la estructura placentaria y del tamaño uterino, sobre todo en el período gestacional tardío.

Si bien muchos de estos niños presentarán una recuperación de su crecimiento antes de los 2 años de edad, en algunos (aproximadamente uno de cada 10) el retraso persistirá. Hoy día se sabe que el RCIU puede asociarse con retraso de crecimiento posnatal y con cambios metabólicos y en la composición corporal, que pueden estar en el origen del síndrome metabólico en el adulto^{33,36}.

Las causas condicionantes de la falta de recuperación del crecimiento en los niños con RCIU no son bien conocidas, lo que constituye un desafío desde el punto de vista médico. Actualmente, diferentes grupos están investigando su etiopatogenia, e incluso se habla de alteraciones genéticas en el gen *IGF-1* y en el gen del receptor de IGF-1, que podrían estar implicados^{37,38}.

Además, se están realizando diferentes estudios relacionados con el tratamiento con hormona de crecimiento en este tipo de pacientes, intentando establecer las dosis mejores y el impacto sobre la talla final, e incluso sobre el desarrollo del síndrome metabólico. En relación con este punto, diferentes ensayos demuestran que cuanto más precoz sea el inicio del tratamiento, siempre después de los 2 años de edad, y más alta sea la dosis de GH empleada, mejor será la respuesta en el crecimiento. Esto sin contar que algunos autores señalan también el impacto favorable que tendrá sobre la composición corporal, la presión arterial y el metabolismo lipídico^{35,36}.

Síndromes dismórficos. En muchas ocasiones dan lugar a un hipocrecimiento de origen intrauterino. Se identifican por sus peculiaridades clínicas (facies peculiar, malformaciones asociadas y, en la mayoría

de los casos, talla baja y retraso psicomotor) y radiográficas. Los atlas, programas de ordenador e Internet facilitan el diagnóstico. El tipo más frecuente de evolución en estos trastornos es un ritmo constantemente lento del desarrollo lineal, desde la vida prenatal temprana hasta lograr la talla del adulto. La edad ósea no está retrasada o, por lo menos, no tanto como la edad según la talla. La importancia de realizar el diagnóstico en estos pacientes radica en poder ofrecer un pronóstico adecuado, así como consejo genético³².

Dentro de este grupo hay que hacer una mención especial al síndrome de Silver-Russell, por su semejanza con el RCIU "simple". Se trata de un enanismo primordial, de comienzo prenatal y generalmente de presentación esporádica. Clínicamente se caracteriza por un peso y talla en el momento del nacimiento por debajo del percentil 3, un macizo facial pequeño y triangular, con hipoplasia mandibular, un cráneo de tamaño normal, una boca en "V" invertida y clinodactilia del quinto dedo. Pueden observarse una asimetría de los miembros. En ocasiones se asocian hipogonadismo, microcefalia, hipoplasia hipofisaria, retraso psicomotor, etc. La evolución clínica respecto al crecimiento de estos pacientes es semejante a la descrita en el RCIU. En un 10% de los casos se observa disomía uniparental materna del cromosoma 7, pero el diagnóstico sigue siendo fundamentalmente clínico³².

También, por su frecuencia, hay que hacer una mención especial al síndrome de Noonan, que se caracteriza por un fenotipo similar al síndrome de Turner, con un cariotipo normal y en el que recientemente se han encontrado mutaciones en el gen *PTPN11*³⁹.

Cromosomopatías. Exceptuando algunas polisomías gonosómicas, como el síndrome de Klinefelter y el síndrome XYY, todas las demás cromosomopatías suelen cursar con retraso de crecimiento. Cabe destacar, dentro de este grupo, la alteración de la talla observada en las trisomías autosómicas más frecuentes, como los síndromes de Down y de Turner. En las pacientes encuadrables en esta última situación, el problema de su hipocrecimiento tiene un origen multifactorial: ausencia de un cromosoma X (o parte de él), talla baja en el momento del nacimiento, displasia metafisaria (con resistencia a la acción periférica de la GH), disgenesia gonadal que implica una falta de "estirón puberal", enfermedades asociadas, como hipotiroidismo autoinmune, cardiopatías, nefropatías, etc. Las pacientes con síndrome de Turner tienden a tener una talla y peso más bajos que las niñas normales desde el nacimiento. Se debe considerar la posibilidad de esta entidad en toda mujer con talla baja no explicada (una de cada 60 niñas cuya talla sea inferior al percentil 3 presentan síndrome de Turner)^{32,40,41}.

De origen posnatal

Hipocrecimientos de origen psicosocial. Este síndrome se caracteriza por talla baja o retraso de la pubertad, o ambos, en niños y adolescentes, en asociación con hostigamiento psicológico o privación emocional y para el cual no existe otra explicación. Se distinguen, al menos, tres subtipos⁴².

En el tipo I se incluyen niños de 2 años de edad o menores que no progresan adecuadamente (deficiencia nutricional) y presentan talla baja. No hay evidencia de que estos niños presenten ningún tipo de trastorno hormonal, como deficiencia de GH, y habitualmente se recuperan al proporcionarles suficientes calorías. Los padres generalmente no rechazan de forma llamativa a sus hijos. Lo característico es que las madres tengan muchos hijos o responsabilidades. Suelen ser desorganizadas y los niños no reciben la nutrición o la atención que necesitan. En estos niños, los valores hormonales, y específicamente la hormona de crecimiento son normales, y en la mayoría de los casos se recupera la velocidad de crecimiento con una alimentación adecuada y un trato más personalizado por parte de la madre.

El tipo II aparece característicamente en niños mayores de 2 años. Estos pacientes suelen presentar una disminución de la velocidad de crecimiento, deficiencia o no de GH y también pueden asociarse, aunque es poco frecuente, otras deficiencias hormonales (ACTH, TSH y deficiencia de gonadotropinas). En estos pacientes existe un componente psicológico importante condicionado por causas ambientales, en la mayoría de los casos con patologías familiares evidentes, como malos tratos, alcoholismo, drogas, abandono, etc. El tratamiento con GH habitualmente no es efectivo mientras se mantenga el ambiente en que vive el paciente, siendo precisamente, en la mayoría de los casos, la separación del medio familiar o institucional lo que provoca la mejoría.

El tipo III incluye a pacientes de diferentes edades, pero preferentemente cercanos a la pubertad. Presentan cuadros psicoafectivos de larga evolución, con afección del crecimiento y retraso de la pubertad.

Hipocrecimiento de origen nutricional. La malnutrición grave es la causa más frecuente de hipocrecimiento en los países subdesarrollados y en los grupos de muy bajo nivel socioeconómico. También, como veremos más ampliamente, son causa de talla baja las enfermedades crónicas, e incluso puede ser el resultado de la utilización de dietas (tabla 1)^{4,43}.

Los nutrientes aportados al organismo se utilizan fundamentalmente para mantener la actividad basal, para la actividad física y para la creación de nuevos tejidos. En situaciones de déficit nutricional, el organismo establece prioridades para asegurar su subsistencia, afectando en primer lugar al crecimiento. Dentro de éste, en primer lugar resulta afectado el peso y, posteriormente, si persiste la noxa, la talla. En la fase de recuperación de una desnutrición grave, el porcentaje de gasto energético en el crecimiento es especial-

TABLA 1. Talla baja de origen nutricional

Orgánicas
Síndromes de malabsorción; enfermedad celíaca, fibrosis quística
Enfermedad de Crohn
Deficiencias minerales específicas
No orgánicas
Disponibilidad de alimentos disminuida
Pobreza
Prácticas de alimentación alternativas: vegetarianismo
Creencias imperantes en relación con la salud: dietas para evitar la obesidad, dietas bajas en grasa y colesterol o la eliminación de la denominada comida basura
Tratamiento de la obesidad

mente alto, dado que la velocidad de ganancia de peso puede ser 10-15 veces mayor de lo normal.

El período de la vida en que el déficit nutricional afecta al sujeto determina las repercusiones a largo plazo en el crecimiento. Si se produce en fases precoces del desarrollo, en que predomina la hiperplasia celular, la afectación será permanente, aunque se corrija la noxa. En cambio, si la desnutrición aparece en fases más tardías, en que predomina la hipertrofia celular, la corrección del déficit de nutrientes puede llevar a la recuperación.

Clínicamente, estos pacientes presentan una disminución del panículo adiposo y la masa muscular, en ocasiones con signos de anemia, hipovitaminosis, etc. Respecto a la edad ósea, lo habitual es que presenten un retraso llamativo.

Los niños con retraso de crecimiento y marasmo o kwashiorkor tienen unos valores séricos IGF-1 disminuidos. Estas concentraciones bajas en individuos crónicamente malnutridos pueden normalizarse mediante una adecuada rehabilitación nutricional, pero la rapidez con que esto suceda guarda relación con la edad cronológica, el tipo de malnutrición y la calidad de los alimentos que se proporcionen. Más importante todavía es que las concentraciones bajas de IGF-1 en suero que se observan en los niños con marasmo o kwashiorkor se asocian con unos valores de GH normales o elevados, lo que sugiere la existencia de una resistencia a su acción.

La falta de sensibilidad a la GH, sugerida por la asociación de una GH elevada e IGF-1 disminuido, se observa también en algunas formas de malnutrición, como es el caso de las adolescentes con anorexia nerviosa.

Los estudios realizados con dietas de restricción aguda en adultos sanos indican que el eje somatotropo se encuentra bajo el control de los nutrientes. En ellos, el ayuno condiciona una disminución de los valores de IGF-1 antes de las 24 h, y a los 10 días los valores se sitúan en el 10-15% de lo que alcanzaban en el pre-ayuno. Con la renutrición, los valores de IGF-1 retornan rápidamente a la normalidad. Los valores bajos de IGF-1 observados en los humanos tras restricción dietética no se derivan de un descenso en los valores de GH. En realidad, en esta situación lo que encontramos

es una frecuencia de pulsos y una concentración integrada de 24 h de GH incrementadas, y también un aumento en la amplitud de los pulsos de la misma. Esta disparidad entre GH e IGF-1 sugiere que en situación de ayuno, como la anorexia nerviosa, kwashiorkor o marasmo, una ingesta nutricional insuficiente causa una resistencia periférica a la GH. Para la restauración de los valores de IGF-1 desempeñan un papel esencial tanto la energía como las proteínas. También interviene en la regulación del IGF-1 la calidad de las proteínas presentes en la dieta (contenido de aminoácidos esenciales).

Los nutrientes también regulan las IGFBP. Después de una comida se produce una rápida supresión de las concentraciones de IGFBP-1 y, por el contrario, se observa un acusado incremento después de un corto período de ayuno. Estos cambios se deben principalmente a la acción reguladora de la insulina sobre la expresión de IGFBP-1. En contraste, los cambios dietéticos agudos de corta duración no afectan a la IGFBP-3. En situaciones de malnutrición prolongada grave, como en la anorexia nerviosa, los valores de IGFBP-3, junto con los de IGF-1, se encuentran significativamente disminuidos, mientras que los de IGFBP-1 e IGFBP-2 marcadamente elevados. Una disminución en la ingesta de energía (-50%) o de proteínas (-30%) durante una semana, suficiente para reducir los IGF-1 y provocar un balance de nitrógeno negativo en niños y adultos, también causa algunos cambios en las IGFBP, que serán dependientes de la edad y del tipo de restricción nutricional. En concreto, la restricción de energía da lugar a una disminución de los valores de IGFBP-3 en niños, pero no en adultos. También se han observado, en individuos desnutridos, unos valores de IGFBP-2 tan altos como 2 veces los valores control. Éstos descienden a la normalidad cuando los individuos son realimentados con una dieta de alto contenido proteico y no con una normal, lo que indicaría que las IGFBP-2 resultan particularmente dependientes de la ingesta proteica y que podrían representar un buen marcador para controlar la respuesta de los niños malnutridos a las intervenciones correctoras.

Hipocrecimiento en las enfermedades crónicas. Las enfermedades crónicas son causa frecuente de retraso del crecimiento⁴³. En algunos casos este efecto no es importante y, desde luego, de mucho menor relevancia que el problema de base. Sin embargo, hay ocasiones en que puede dar lugar a una afección importante del crecimiento. Las consecuencias, en algunos casos, dependerán de la precocidad de la actuación del médico. Éste es el caso de algunas enfermedades, como los procesos malignos y las cardiopatías congénitas, que actualmente pueden curarse en muchos de los casos, pero en las que el impacto sobre el crecimiento suele constituir un problema importante. Estamos, pues, ante una nueva generación de niños que sobreviven a este tipo de enfermedades o viven con enfermedades crónicas, pero que no están creciendo y desarrollándose.

se adecuadamente. Estos niños constituyen para nosotros un desafío desde el punto de vista de su tratamiento.

Debe considerarse que hay dos dimensiones distintas en lo que respecta a la afectación del crecimiento por una enfermedad crónica. En primer lugar, podemos estar ante un retraso del crecimiento que se supone reversible. Esto es lo que se observa en el frecuente retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo que ya hemos descrito, pero también en otros procesos. En segundo lugar, y en principio más grave, podemos estar ante una situación de absoluta detención del crecimiento asociada a irreversibilidad. Lo difícil es reconocer ante qué situación nos encontramos en un determinado momento. Las posibilidades de recuperación, en términos generales, dependerán del potencial de crecimiento insatisfecho acumulado lo que, a su vez, se relacionará con el momento en que incide y con el tiempo de actuación de la causa que lo afecta.

Por lo que respecta al mecanismo condicionante de la afección del crecimiento, está todavía poco claro. Hay, desde luego, enfermedades que pueden actuar directamente sobre los procesos que regulan el crecimiento y, en estos casos, no resulta difícil comprender por qué se produce esta alteración. Uno de los ejemplos más simples dentro de este contexto sería el de la aplicación de radioterapia craneal para el tratamiento de un tumor intracraneal, con el efecto subsecuente sobre la función hipotalámica y la secreción de GH. Sin embargo, generalmente la situación no resulta tan clara, si bien es posible identificar cinco mecanismos concretos que podrían desempeñar un papel importante: factores nutricionales, pérdida de proteínas, anoxia tisular, trastornos del equilibrio ácido-base y tratamientos.

A continuación analizaremos el papel que desempeñan diversas enfermedades sistémicas en la afección del crecimiento^{4,43,47}.

1. Enfermedad gastrointestinal. Existe una frecuente asociación entre la enfermedad crónica intestinal y el retraso de crecimiento. Generalmente, esto se presenta en dos tipos de alteraciones; la primera es la enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye la enfermedad de Crohn y la mucho menos frecuente colitis ulcerosa; en segundo lugar se encuentran las afecciones con malabsorción, como la enfermedad celíaca, la giardiasis crónica y la fibrosis quística.

En un 30% de los niños con enfermedad inflamatoria intestinal crónica se observa talla baja. Las molestias gastrointestinales pueden ir precedidas de afección del crecimiento con velocidades de crecimiento anormales. En las unidades de gastroenterología pediátrica, sólo uno de cada 5 pacientes presentan problemas de crecimiento en el momento del diagnóstico. Por el contrario, en las unidades de endocrinología pediátrica, muchos de los pacientes con este proceso sí presentan alteraciones en este sentido. Esto sería debido a que los pacientes con síntomas digestivos serían

remitidos al gastroenterólogo, mientras que los pacientes con retraso de crecimiento sin otros síntomas serían derivados al endocrinólogo.

Se admite cada vez más que el trastorno del crecimiento observado en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica está relacionado con la nutrición. Esta última resultaría afectada, a su vez, por varios posibles mecanismos: ingestión de nutrientes disminuida, absorción de nutrientes afectada, deficiencias nutricionales específicas y pérdidas aumentadas de proteínas a través del tracto gastrointestinal.

La enfermedad celíaca^{4,44,45} es una afección autoinmune importante dentro de la patología intestinal en la infancia, y el hipocrecimiento es una de sus complicaciones cuando el diagnóstico se realiza tardíamente.

Los endocrinólogos la debemos tener presente, no sólo por su prevalencia en la población (alrededor del 0,5%), sino porque este porcentaje se encuentra incrementado en el grupo de pacientes que presentan alguna otra enfermedad autoinmune; por ejemplo, en los grupos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o de tiroiditis autoinmune, la prevalencia se incrementa al 2-5%. Por tanto, debemos estar alerta en el momento del diagnóstico, ya que muchas veces su presentación es atípica (tabla 2). Algunos autores señalan, además, que el diagnóstico precoz y el tratamiento con dieta libre de gluten podrían proteger del desarrollo de otras enfermedades autoinmunes.

La forma de presentación típica de la enfermedad celíaca ocurre a los 2-5 años de edad con síntomas como diarrea, vómitos, cambios de carácter, falta de apetito y alteración del crecimiento. El diagnóstico se realiza mediante biopsia intestinal, pero pruebas serológicas, como el estudio de los anticuerpos IgA antiendomio y antitransglutaminasa, son sensibles y específicas, por lo que son de gran ayuda en los casos en los que la sintomatología no es del todo clara.

En esta situación, el mecanismo patogénico del hipocrecimiento es básicamente la malnutrición secundaria a malabsorción, anorexia y aumento de los gastos. Los valores de IGF-I e IGF-BP-3 se encuentran disminuidos y las pruebas de provocación de GH proporcionan resultados variables.

2. Enfermedades cardiopulmonares. La enfermedad

TABLA 2. Enfermedad celíaca: ¿a quién investigar?

Presentación atípica posible	Grupos de riesgo (enfermedades asociadas)
Talla baja	Parientes de primer grado
Estomatitis aftosa	Endocrinopatías autoinmunes
Hipoplasia del esmalte	Deficiencia de IgA
Infertilidad	Diabetes mellitus tipo 1
Convulsiones intratables	Enfermedades del tejido conectivo
Anemia inexplicada	Síndrome de Down
Elevación inexplicada de transaminasas	¿Fibrosis quística?
Osteoporosis	¿Nefropatía IgA?
Alopecia	
Linfoma	

cardíaca crónica, por lo general secundaria a defectos congénitos, tiene efectos particularmente negativos sobre el crecimiento.

Entre las enfermedades respiratorias crónicas que se asocian a retraso del crecimiento destacan la fibrosis quística y el asma crónica grave.

Los mecanismos del retraso de crecimiento en la enfermedad cardiorrespiratoria incluyen la hipoxia tisular, la acidosis respiratoria, el consumo energético excesivo en procesos catabólicos de mantenimiento de la función respiratoria, el bombeo cardíaco ineficiente y, como en otras enfermedades crónicas, una nutrición inadecuada. Además, en la fibrosis quística contribuyen la malabsorción y la enfermedad hepática; en el asma, otro factor perjudicial es el tratamiento con glucocorticoides.

3. Enfermedad hepática. Las causas de hipocrecimiento en las hepatopatías son varias. Por un lado, implican una desnutrición por malabsorción de grasas, a las que se añade anorexia, disminución de la síntesis proteica, etc. Si el origen es un error metabólico (glucogenosis), pueden asociar hipoglucemia. Por otro lado, el hígado es el lugar de síntesis de las IGF, por lo que sus concentraciones estarán disminuidas junto a valores altos de GH.

4. Enfermedad hematológica. La anemia crónica grave puede contribuir al retraso de crecimiento, tanto si se trata de una enfermedad hemática primaria o bien acompaña a otras enfermedades crónicas. En la β -talasemia mayor aparece, como un factor sobreañadido, la necesidad de transfusiones, que puede llevar a una hemosiderosis secundaria con depósito de hierro en los tejidos, entre ellos el endocrino (páncreas, tiroides, etc.) y, por tanto, capaz de condicionar una afección grave de las glándulas correspondientes a este sistema.

En la histiocitosis idiopática puede resultar afectada la zona diencéfalo-hipofisaria, con el consiguiente déficit de factores de crecimiento.

En las leucemias agudas y otros tumores tratados con corticoides, quimioterapia y radioterapia, también se observan alteraciones en el crecimiento y en el desarrollo (déficit de GH y TSH, pubertad adelantada, hipogonadismo, etc.).

5. Insuficiencia renal crónica (IRC). La talla final alcanzada por individuos que durante su niñez desarrollaron IRC es considerablemente más baja que la talla final predicha cuando se presentó la primera manifestación de insuficiencia renal. La pérdida de potencial de crecimiento es, por tanto, irreversible.

Los niños que han recibido con éxito un trasplante renal deben encarar el problema adicional de una supresión de la secreción de GH inducida por los corticoides usados para prevenir el rechazo del nuevo riñón.

Aun después de un tratamiento^{4,43,47} efectivo, la talla baja permanece como un grave problema. Individualmente, el crecimiento normal puede en ocasiones ser alcanzado después de un trasplante renal; sin embargo, en general, la velocidad de crecimiento del niño

trasplantado es menor que la del niño sano. Los pacientes que alcanzan una talla final normal tenían una estatura normal en el momento del trasplante, y aquellos con talla inferior a -2 DE de la normal en el momento del trasplante jamás alcanzan una talla normal. Los factores más importantes responsables de la alteración del crecimiento parecen ser el tratamiento con corticoides y la función renal disminuida.

El trastorno del crecimiento en la IRC constituye un hecho complejo y obedece a varios factores: acidosis metabólica debida al catabolismo, osteodistrofia renal debida a la ausencia de dihidroxicolecalciferol, desnutrición debida a anorexia y resistencia periférica a la acción de la GH, manifestada por una disminución de la actividad biológica de las somatomedinas, así como una alteración de sus proteínas transportadoras.

La causa de la insensibilidad a la GH parece ser secundaria a una marcada reducción en la producción de IGF en respuesta a los valores normales o aun elevados de GH en pacientes con enfermedad renal. Dicha disminución de IGF está enmascarada por las concentraciones anormalmente elevadas de sus proteínas de unión circulantes.

En estos pacientes, el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal también puede aparecer alterado. Además de una pubertad retrasada en 2 o 3 años, es frecuente observar un hipogonadismo hipergonadotropo moderado, conduciendo todo ello a un escaso estirón puberal.

Otras enfermedades renales que podrían condicionar hipocrecimiento serían las tubulopatías crónicas (acidosis tubular renal, hipercalciuria idiopática, tubulopatías congénitas complejas) y las nefropatías intersticiales y glomerulares crónicas.

6. Enfermedad neurológica. Aunque en muchos casos no exista una causa malformativa, metabólica o endocrina que lo justifique, los niños con retraso mental pueden presentar hipocrecimiento. Se cree que factores como la desnutrición crónica (dificultad para la succión y deglución, conducta alimentaria alterada, etc.) y las infecciones de repetición pueden ser las responsables de la talla baja en estos pacientes.

7. Infecciones crónicas e inmunodeficiencias. Las infecciones crónicas o recurrentes pueden ser la causa del hipocrecimiento, y más si se unen a una nutrición deficiente, hechos más evidentes en ambientes de bajo desarrollo socioeconómico. Serían responsables, entre otros, el déficit de ingesta de nutrientes y el aumento de las necesidades energéticas. En estos niños es posible un crecimiento recuperador una vez superada la noxa.

En las inmunodeficiencias, y entre ellas el sida, el retraso pondoestatural es un dato casi constante. En el sida, además de una baja talla en el momento del nacimiento, infecciones recurrentes y, quizá, una afección neuroendocrina, existe una enteropatía malabsortiva que agrava el cuadro. Las inmunodeficiencias congénitas se asocian muchas veces con malformaciones congénitas y déficit hormonales que afectan también al crecimiento.

8. Colagenosis y enfermedades autoinmunes. Entre

las enfermedades reumáticas en la infancia tiene especial importancia la "artritis crónica juvenil", por su evolución larga, sus complicaciones y la necesidad, en muchos casos, de tratamiento crónico con corticoides. Además, en muchos casos de colagenosis se asocian otras entidades de origen autoinmune, como enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus, tiroiditis, etc., que empeoran el pronóstico de talla final.

9. Metabolopatías. Muchos errores congénitos del metabolismo se asocian a hipocrecimiento. La causa puede estar en un déficit en la síntesis de metabolitos esenciales o en el aumento de sustancias tóxicas que se depositan, entre otros órganos, en el hueso y las glándulas endocrinas.

Hipocrecimiento en las enfermedades endocrinológicas. Constituye alrededor del 5% de las causas de hipocrecimiento. Como ya hemos comentado, el eje hormonal más importante en el crecimiento posnatal es el de la GH, aunque también influyen otros sistemas hormonales, como las hormonas tiroideas, la insulina, el cortisol y los esteroides sexuales (andrógenos y estrógenos)^{4,46-53}.

1. Deficiencia de GH. Cuando se produce una alteración en la síntesis, en la secreción o en la acción periférica y los mediadores (IGF) de la GH, la consecuencia será un hipocrecimiento. Podemos diferenciar cuatro grupos etiológicos de deficiencia de GH: *a)* déficit idiopático: en la mayoría de las ocasiones, el déficit de hormona de crecimiento es de origen desconocido. Por definición, en estos casos no se identifica ningún factor etiológico. Sin embargo, con frecuencia se observa que estos pacientes presentan una historia obstétrica patológica más o menos grave. Sobre todo se señala una elevada frecuencia de partos de presentación no cefálica; *b)* déficit genéticos: entre las causas condicionantes de deficiencia de GH, un grupo en el que se han producido avances significativos recientemente es el de los defectos hereditarios. Se conocen varios tipos. El único criterio necesario para sospecharlos es la presencia de un déficit grave de GH. La consanguinidad de los padres aumentará la sospecha de un trastorno recesivo. No es necesaria la existencia de otro hermano afectado para justificar un estudio de ADN; *c)* déficit secundarios a lesiones hipotálamo-hipofisarias: la alteración del hipotálamo-hipófisis puede deberse a alteraciones congénitas: malformaciones del sistema nervioso central (displasias septoópticas, holoprosencefalia, disgenesia hipofisaria y otras anomalías de la línea media), o bien ser secundaria a lesiones adquiridas, como tumores (craneofaringioma, germinoma), histiocitosis, traumatismo craneoencefálico grave o a radioterapia craneal; *d)* alteraciones en la secreción de GH: la disfunción neurosecretora de GH, diagnóstico sometido a controversia, se debería a una alteración en el control neuroregulador de la GH que produciría una secreción alterada o disminuida. Se trata, por tanto, de un concepto fisiopatológico,

que se engloba dentro de los llamados déficit "no clásicos" de GH, en los que falta el fenotipo peculiar de los clásicos pero que cursan con talla baja y que responden al tratamiento. Por último, en determinadas situaciones se ha demostrado una disminución de la secreción de GH, pero en este caso de carácter reversible, ya que se normalizaría al desaparecer el factor causal (obesidad extrema, enfermedad de Cushing, tratamiento con corticoides, hipotiroidismo, enfermedad celíaca, carencia afectiva, fallo renal y hepático y retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo), y *e)* alteración en el mecanismo de acción de la GH: dentro de este grupo de trastornos destaca el síndrome de Laron o síndrome de insensibilidad a la GH, que es debido a un defecto molecular en el receptor de GH que conduce a una incapacidad para sintetizar el factor de crecimiento IGF-1.

2. Hipotiroidismo. Algunos niños con formas leves de hipotiroidismo pueden ser esencialmente normales, tanto en apariencia como en grado de inteligencia, si bien presentan retraso de crecimiento y de la maduración ósea. En definitiva, en estos casos la talla constituye la única alerta. El diagnóstico del hipotiroidismo congénito debería establecerse por cribado neonatal. La forma más frecuente del hipotiroidismo adquirido es la tiroiditis linfocitaria crónica autoinmune.

3. Diabetes mellitus. Se puede producir un hipocrecimiento si la enfermedad se inicia antes de la pubertad, y más si se asocia a un mal control.

4. Hipocrecimiento en el hipogonadismo. En estos niños, la pubertad estará ausente o incompleta, con ausencia de "estirón puberal" por falta de "impregnación" esteroidea en el momento de la pubertad. No todos los hipogonadismos se asocian con talla baja, incluso algunas entidades, como el síndrome de Klinefelter, presentan una talla superior a la normal.

5. Pubertad precoz. En la pubertad precoz y en la hiperplasia suprarrenal congénita, además de un desarrollo sexual acelerado se produce una maduración ósea y un crecimiento lineal muy rápidos, con cierre precoz de los cartílagos epifisarios que conduce a una talla baja final.

6. Hiper cortisolismo. En muchos de los casos, el hiper cortisolismo es de origen iatrogénico por la administración de esteroides exógenos por diferentes vías. En cualquiera de los casos, las manifestaciones clínicas serán secundarias al exceso de glucocorticoides, independientemente de la causa, y éstas incluyen obesidad de tipo centrípeta, plétora facial, hirsutismo, acné, estrías violáceas en el abdomen, giba dorsal, hipertensión arterial en el 72% de los casos e hiperglucemia hasta en un 15% de los casos, entre otros. La talla baja es un hallazgo habitual en el síndrome de Cushing.

7. Síndrome adrenogenital. En este caso, la talla baja es debida a un defecto androgénico. Aunque estos pacientes presentan un crecimiento rápido durante la infancia y se sitúan en percentiles altos de la normalidad, el cierre precoz del cartílago epifisario da lugar,

como sucede en la pubertad precoz, a una talla baja de adulto.

8. Enfermedades paratiroides. La talla baja, aunque puede asociarse al hipoparatiroidismo, es más frecuente en el pseudohipoparatiroidismo, especialmente en el tipo Ia; además, estos pacientes presentan unos rasgos peculiares que conforman el denominado fenotipo de Albright.

Iatrogenia. En primer lugar, hay que hacer mención a la corticoterapia, por su clara efectividad en el tratamiento de muchos procesos y su difusión en muchas de las especialidades médicas y pediátricas. Hoy día tenemos claro que tienen algún efecto sobre el crecimiento, actuando en al menos tres niveles: tienden a reducir la producción hipofisaria de GH, interfieren con la producción hepática de IGF y tienen profundos efectos sobre la síntesis proteica en el cartílago de crecimiento.

Los tratamientos hormonales tienen un claro efecto sobre el crecimiento. Los estrógenos, a altas dosis, inhiben la secreción de GH y aceleran de forma exagerada la edad ósea. Las hormonas tiroideas también aumentan la edad ósea. Las gonadotropinas aceleran el desarrollo sexual y, con ello, el del hueso.

Hipocrecimiento con desproporción corporal

Displasias esqueléticas

Las alteraciones esqueléticas son causa frecuente de talla baja de tipo desproporcionado⁵⁴. Se clasifican en osteodisplasias (se asocian con alteraciones primarias en la consistencia e integridad del hueso) y en condrodisplasias (anomalías primarias del hueso y del cartílago). La nomenclatura internacional de las enfermedades óseas constitucionales, en su última revisión, propone una clasificación que incorpora datos del diagnóstico molecular.

Actualmente se diferencian más de 300 formas clínicas por el fenotipo, las características radiológicas y la forma de herencia. Las displasias óseas, en su conjunto, tienen una incidencia de 1:4.100 al momento del nacimiento. Entre las claves que pueden sugerirnos este diagnóstico estarían las siguientes: talla baja extrema, historia familiar muy evocadora (muchas displasias son dominantes), proporciones corporales anormales y alteraciones de las extremidades del tronco.

Su identificación se puede realizar ya intraútero y, aunque habitualmente se hace al nacer, en ocasiones puede pasar un tiempo antes de reconocerlas. Es exigible una cuidadosa medida de los segmentos corporales y un estudio radiológico óseo.

Los estudios moleculares de ADN han conllevado un importante avance en la tipificación de estas enfermedades, además de confirmar su naturaleza genética y permitir comprender la regulación del desarrollo esquelético y las consecuencias de las mutaciones en los distintos factores reguladores. Entre los genes implica-

dos en esta afección se encuentran *COL1A1* y *COL1A2*, que codifican el colágeno de tipo I; sus mutaciones dan lugar a los diferentes fenotipos de la osteogénesis imperfecta. *COL2A1* codifica el colágeno de tipo II y sus mutaciones dan lugar a displasias distintas, como la acondrogénesis de tipo II, la hipocondrogénesis, la displasia espondiloepifisaria congénita, la displasia de Kniest y la artrooftalmopatía de Stickler. Otro gen que codifica proteínas de la matriz extracelular (proteína oligomérica del cartílago) que se denomina COMP es responsable, al mutar, de la displasia poliepifisaria de Fairbanks y de la pseudocondroplasia.

Raquitismo

El déficit de vitamina D puede conducir a un hipocrecimiento desproporcionado⁴, con malformaciones óseas asociadas. En el raquitismo hipofosfatémico, ya sea en su forma familiar o hereditaria, aparece también una talla baja desproporcionada.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA DEL RETRASO DE CRECIMIENTO

La historia clínica y la exploración física son los pilares básicos para establecer el diagnóstico.

Historia clínica

Una historia bien realizada aporta datos de gran valor. Interesa conocer:

- Tallas paternas y de otros familiares, aparición de caracteres sexuales secundarios y menarquia de la madre.
- Existencia o no de alguna enfermedad crónica familiar de carácter hereditario.
- Peso en el momento del nacimiento del niño, así como posibles enfermedades pre o posnatales.
- Nutrición del niño.
- Evolución del desarrollo psicomotor.

La anamnesis será cuidadosa y se intentará precisar la edad de comienzo del hipocrecimiento, así como la presencia de síntomas reveladores de alteraciones de los distintos sistemas orgánicos.

Exploración física

Incluirá la determinación del peso, la talla, el perímetro cefálico, la medición de los segmentos corporales y el estado de nutrición. Cabe señalar que, más importante que la talla medida en un momento puntual, es la valoración de la velocidad de crecimiento (incremento de la talla por unidad de tiempo, expresada en cm/año), ya que es considerada uno de los parámetros más importantes y sensibles de la evaluación del crecimiento. El intervalo ideal para efectuar su valoración es de un año, y siempre superior a 6 meses. Las medidas antropométricas obtenidas se compararán con

las curvas de crecimiento de referencia.

Además, se evaluará el desarrollo sexual y se realizará una exploración completa por órganos y aparatos. La existencia o no de posibles anomalías fenotípicas asociadas permitirá determinar si se trata de un hipocrecimiento proporcionado o desproporcionado. Una etiología de origen endocrinológico puede ser evocada por la presencia de datos orientativos (p. ej., facies de muñeca y acromicria en el hipopituitarismo; signos de mixedema en el hipotiroidismo).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La decisión de realizar exploraciones complementarias debe supeditarse a las características auxológicas, y van dirigidas a establecer el diagnóstico etiopatogénico en los niños que lo precisen, de acuerdo con los resultados obtenidos en la evaluación clínica inicial. Las valoraciones iniciales que se aconsejan en un hipocrecimiento sin causa específica aparente se muestran en la tabla 3. La orientación diagnóstica debe ser amplia, pero sin apresuramientos, avanzando de forma escalonada sobre la base de los datos ya conocidos.

El hemograma completo y la velocidad de sedimentación globular son buenas pruebas de cribado para la enfermedad intestinal oculta. La anemia microcítica debida a un déficit de hierro puede ser secundaria a una malabsorción por enfermedad celíaca o debida a una pérdida oculta crónica de sangre. Una velocidad de sedimentación globular elevada indica una inflamación crónica y puede revelar la presencia de enfermedad de Crohn no sospechada.

La determinación de anticuerpos antitransglutaminasa y, de no ser posible, antigliadina y antiendomiso, debe llevarse a cabo siempre para tratar de excluir la enfermedad celíaca.

Las anomalías de la función glomerular o tubular pueden ser clínicamente sutiles. La osmolaridad urinaria medida en la primera micción de la mañana, junto con la determinación de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico (BUN), permiten valorar la función renal y el buen funcionamiento de los mecanismos de concentración renal. Una CO_2 en el suero por debajo de lo normal, unida a un pH urinario desproporcionadamente alcalino (determinado rápidamente tras la obtención de la muestra, con una mínima exposición al aire), indica la presencia de acidosis tubular renal, proximal o distal. La hipopotasemia con hipocloremia y alcalosis en los pacientes normotensos sugiere un síndrome de Bartter. La presencia de concentraciones disminuidas de fósforo sérico, especialmente en los varones, señala la posibilidad de raquitismo hipofosfatémico ligado al X. Se encuentran concentraciones disminuidas de calcio sérico en otros tipos de raquitismo, así como en el hipoparatiroidismo y en el pseudohipoparatiroidismo.

Está indicada una prueba de cloro en el sudor si el paciente tiene bronquitis recurrentes, esteatorrea o pólipos nasales.

Debe excluirse con un cariotipo el síndrome de Tur-

TABLA 3. Pruebas complementarias en la evaluación del hipocrecimiento sin causa específica aparente

Hemograma y VSG
Bioquímica básica (incluyendo ionograma)
Hierro y ferritina
Gasometría
Anticuerpos para enfermedad celíaca
Hormonas tiroideas (TSH, T4L)
Análisis de orina
Análisis de heces
IGF-1 e IGFBP-3
Radiografía de mano y muñeca izquierdas
Radiografía lateral de cráneo
Cortisol libre en orina (si obesidad presente)
Cariotipo

VSG: velocidad de sedimentación globular.

ner, incluso en ausencia de estigmas físicos y, sobre todo, cuando la longitud al nacer se encuentra disminuida.

La valoración radiológica se debe iniciar con una radiografía de la mano y la muñeca izquierdas que nos permita valorar la maduración ósea. La radiografía lateral de cráneo centrada en la silla turca o la tomografía selectiva de la misma nos puede dar información de la hipófisis o de calcificaciones. La RM (resonancia magnética) del área hipotálamo-hipofisaria contribuye al diagnóstico topográfico y etiológico en los casos de déficit de GH (neurohipófisis ectópica, ausencia de tallo hipofisario, hipoplasia hipofisaria, tumores, etc.).

Cuando los pacientes presentan una maduración esquelética normal, el estudio debe excluir síndromes dismórficos o identificar una displasia esquelética, en particular si el individuo tiene una talla corta desproporcionada.

Estos son sólo algunos ejemplos de las pruebas complementarias que consideramos podrían efectuarse en la valoración inicial del paciente con retraso de crecimiento. En algunos casos será necesario ampliar las evaluaciones con estudios funcionales, radiológicos, genéticos, etc. Pero siempre, cada paso debe estar orientado por una correcta interpretación e integración de todos los datos clínicos obtenidos en la anamnesis, la exploración física y pruebas complementarias realizadas hasta el momento.

Actualmente, existen diferentes pruebas que nos ayudan a estudiar y conocer la funcionalidad de los elementos vinculados al eje del crecimiento^{51,6,55-60}. Unas son llamadas "fisiológicas", como el ejercicio físico y el registro durante el sueño espontáneo o de 24 horas. Otras, llamadas farmacológicas, estimulan con distintos fármacos (insulina, clonidina, L-dopa, propranolol, arginina, ornitina, glucagón, GHRH) la secreción de GH. En la tabla 4 hemos esquematizado aspectos interesantes en relación con las pruebas más conocidas (mecanismos de acción, dosis, efectos adversos, etc.). Como norma general, para establecer el diagnóstico de déficit de GH deben ser patológicas dos de estas pruebas, excepto en los recién nacidos, en

TABLA 4. Pruebas de estimulación de la hormona del crecimiento (GH)

Estímulo	Procedimiento y dosis	Muestras	Observaciones
Insulina	0,1-0,15 U/kg peso; i.v. Reducir la dosis a 0,05 U/kg de peso en caso de insuficiencia hipofisaria, especialmente en deficiencia de ACTH	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min	Valorable si la glucemia disminuye un 50% respecto a la basal o aparece clínica de hipoglucemia Contraindicada si existen antecedentes de convulsiones o crisis de hipoglucemia
Clonidina (2-[2,6-diclorfenil]-amino-2-imidazoline)	< 10 años: 0,075 mg/m ² SC; po. > 10 años: 0,15 mg/m ² SC; po.	-30, 0, 30, 60, 90, 120, 150 min En caso de realizar el test corto, extracciones hasta los 90 min	Produce somnolencia e hipotensión En caso de presentar hipotensión grave y bradipnea, inyectar naloxona (0,01 mg/kg peso) i.v., i.m. o s.c.
L-Dopa (L-3,4-Dihidroxitifenilalanina)	< 15 kg de peso: 125 mg; p.o. < 35 kg de peso: 250 mg; p.o. > 35 kg de peso: 500 mg; p.o.	-30, 0, 30, 60, 90, 120 min	Puede producir náuseas, vómitos, vértigo, cefalea Alta incidencia de falsos negativos
Propranolol + ejercicio	1. Propranolol: 0,5 mg/kg peso (máximo 40 mg) 2. Reposo 3. A la 1 y 1/2 h, realizar 20-30 min de ejercicio intenso de forma regular (bicicleta ergométrica o subir y bajar escalones)	-30, 0, 90, 110 min	Contraindicado en pacientes asmáticos
Arginina HCL (clorhidrato de arginina)	0,5 g/kg de peso (máx 30 g), en infusión i.v. 10% arginina HCL en NaCL 0,9%, a ritmo constante durante 30 min	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min	Puede provocar náuseas e irritación local en la zona de infusión
Arginina HCL + insulina	Se hace test de arginina HCL y 60 min después se administra la insulina	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 80, 90, 105, 120, 150 min	Puede provocar náuseas
Glucagón	0,1 mg/kg de peso i.m. o s.c.	-30, 0, 30, 60, 90, 120 min	Puede provocar dolor abdominal, náuseas y vómitos Puede combinarse con propranolol (0,75 mg/kg peso p.o., 2 h después del glucagón)
Ornitina HCL (clorhidrato de ornitina)	12 g/m ² s.c., en infusión i.v.; ornitina HCL 6,25% en 0,9% de NaCL a ritmo constante durante 30 min	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min	Puede ocasionar palidez, náuseas y vómitos
GHRH	1 µg/kg peso; bolus i.v.	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min	Puede producir rubor facial transitorio y sensación de sabor metálico

S.C.: superficie corporal; p.o.: vía oral; i.v.: intravenoso; s.c.: intramuscular; s.c.: subcutáneo; min: minutos.

Estas son algunas de las pruebas de estimulación de utilización más frecuente. Existen diversos protocolos de pautas y dosis, según los diferentes grupos de trabajo.

los que una sola prueba es suficiente. En los púberes, si la primera respuesta es escasa se recomienda hacer otra prueba después de tratar con hormonas sexuales: 100 mg de enantato de testosterona 3 días antes en varones; 100 µg de etinilestradiol/día durante los 3 días previos en las mujeres. La determinación de la secreción espontánea de GH en 24 o 12 h resulta imprescindible para el diagnóstico de la disfunción neurosecretora; se valorará el número de "picos", la amplitud de los mismos y la secreción integrada de GH. Unos valores medios de GH/24 h o GH/12 h ≥ 3 ng/ml son considerados normales. Las determinaciones de IGF-I e IGFBP-3. pueden representar una ayuda complementaria en el diagnóstico de la deficiencia de GH, si bien unos valores normales no excluyen el diagnóstico. Algunos autores consideran que deberían constituir una de las primeras pruebas de cribado de laboratorio, lo que en el momento actual está muy cuestionado. El test de generación de IGF-1 tras administración de GH puede ser de utilidad para el diagnóstico de los síndromes

de insensibilidad total o parcial a la GH.

Los tests de estimulación pueden estar influidos por factores que deben tomarse en consideración, como obesidad, hipotiroidismo e hipercortisolismo, medicación concomitante (glucocorticoides, fármacos psicotrópicos) o privación psicosocial, que pueden alterar la respuesta de GH, tanto en los tests fisiológicos como en los farmacológicos. Todas las pruebas de estimulación deben realizarse en ayunas, dado que la mayoría de los estímulos pueden ser bloqueados en presencia de valores elevados de glucemia o de ácidos grasos libres. El estrés inespecífico que precede a las pruebas, habitual en los niños, puede elevar los valores basales de GH y bloquear la posterior respuesta hormonal al estímulo; de ahí la conveniencia de colocar la vía de extracción de sangre 30-60 min antes de la administración de éste.

En cuanto a la interpretación de los resultados, la dificultad para evaluar la eficiencia de las pruebas en el déficit de GH reside en que no hay un patrón que re-

presente adecuadamente el rango, que va de déficit moderado a grave, de esta alteración. De todas maneras, se ha establecido, a modo de consenso⁵⁷, que el pico de respuesta mínimo que debe obtenerse es de 10 ng/ml para considerar que la respuesta es positiva, lo que significaría que la secreción de GH sería normal.

Por último, recordemos que la historia reciente de la endocrinología se ha caracterizado por un emergente desarrollo de los métodos diagnósticos, con la finalidad de identificar, entre la amplia población con talla baja, a los individuos con una talla baja patológica, destacando los importantes avances en genética molecular.

NUESTRA EXPERIENCIA

En esta revisión hemos ido repasando, a grandes rasgos, aspectos teóricos y de orientación práctica en la clínica relacionados con el retraso de crecimiento.

La etiopatogenia de la talla baja, su seguimiento y las alternativas de tratamiento han constituido en estos últimos años nuestras principales líneas de investigación. Su consecución necesita la participación y colaboración de un equipo multidisciplinario constituido por nuestra unidad, el departamento de fisiología, la unidad de endocrinología molecular y la unidad de medicina molecular de la Universidad de Santiago de Compostela y del CHUS.

Entre los proyectos que hemos acometido, consideramos que merece la pena destacar, por su afán pionero y por los resultados obtenidos, el relacionado con las bases moleculares de la talla baja.

En general, los estudios de genética molecular intentan explicar por qué un determinado cambio genético acaba provocando un fenotipo clínico particular. Para ello, se requiere que descubramos cuál es el efecto de una mutación en la cantidad o en la producción del producto génico, y que expliquemos por qué el cambio resulta o no patogénico para los diferentes tipos celulares o para una fase determinada del desarrollo. Dada la complejidad de las interacciones genéticas, las manifestaciones clínicas suelen ser el resultado final de una larga serie de causalidades, y con demasiada frecuencia somos incapaces de predecirlos e incluso de entenderlos, dado el conocimiento de que disponemos actualmente¹¹.

Ya hemos comentado que la regulación del crecimiento por los elementos del eje de la GH es un proceso complejo que apenas estamos empezando a entender. Además, a medida que el estudio del genoma humano se desplaza del simple catálogo de genes a la comprensión de su función, el estudio de la patología molecular ha pasado a ocupar una posición central en el avance del conocimiento y en el entendimiento de la etiopatogenia de diferentes enfermedades, incluidas las anomalías del crecimiento humano, donde los avances acaecidos en los últimos 20 años permiten un diagnóstico cada vez más preciso. Las bases moleculares de la talla baja debida a deficiencia o resistencia

a la acción de la GH se han desarrollado gracias a la localización y caracterización de los genes que codifican proteínas implicadas en la regulación hormonal del crecimiento⁶¹.

Los hallazgos que presentaremos a continuación son algunos de los encontrados por nuestro grupo. Para ello procedimos al análisis de ADN extraído de células nucleadas de sangre periférica de pacientes con diferentes alteraciones del crecimiento: talla baja idiopática, déficit de GH, resistencia a la GH, déficit múltiples, no sólo con la intención de caracterizar a los pacientes desde el punto de vista molecular, sino en la búsqueda de relaciones genotipo-fenotipo:

1. Prop 1 es un factor de transcripción hipofisario que se expresa específica y temporalmente en las células embrionarias de la hipófisis y participa en la organogénesis, diferenciación y funcionamiento de las células somatotropas, lactotropas, tiotropas y, posiblemente, también en las células gonadotropas. Este factor de transcripción es una proteína de unión al ADN, necesaria para la expresión posterior de POUF 1 en las células somatotropas, lactotropas y tiotropas, de ahí su nombre de profeta de PIT-1 (PROP-1)⁶².

El gen *PROP-1* está situado en el cromosoma 5 (5q) y tiene tres exones que codifican para una proteína de 226 aminoácidos. Las mutaciones de este gen están asociadas a deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH). Se ha observado que el grado de deficiencia hormonal y la edad de presentación de la deficiencia son variables en pacientes de una misma familia. Usualmente, la secuencia de aparición del déficit es GH, LH y FSH, TSH y, por último, ACTH⁶³.

El diagnóstico genético-molecular que realiza nuestro grupo se basa en la amplificación por PCR de todo el gen *PROP-1* y la posterior secuenciación de sus tres exones. Hemos encontrado la mutación 301-302delAG, descrita previamente por Fofanova et al⁶⁴, en estado de homocigosis en 4 pacientes afectados de DCHH, y hemos realizado el estudio de portadores en otros miembros de las familias.

2. POU1F1, también llamado PIT-1, es un factor de transcripción hipofisario que se une a secuencias promotoras específicas de los genes GH, prolactina (PRL), subunidad beta de la TSH y a sí mismo. La especificidad de unión de la molécula PIT-1 a estas secuencias diana se debe a su dominio de unión al ADN, que pertenece a la familia de los factores de transcripción POU. Durante la embriogénesis, PIT-1 es responsable de la diferenciación y proliferación de células somatotropas, lactotropas y tiotropas de la hipófisis⁶⁵.

Este gen ha sido mapeado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p11) y codifica para una proteína de 291 aminoácidos⁶⁶. Los pacientes presentan DCHH⁶⁷: déficit de GH, PRL y, ocasionalmente, deficiencia de TSH. La presentación clínica es heterogénea.

En estos pacientes, el análisis genético molecular se lleva a cabo mediante amplificación por PCR de cada uno de los 6 exones codificantes que tiene este gen y

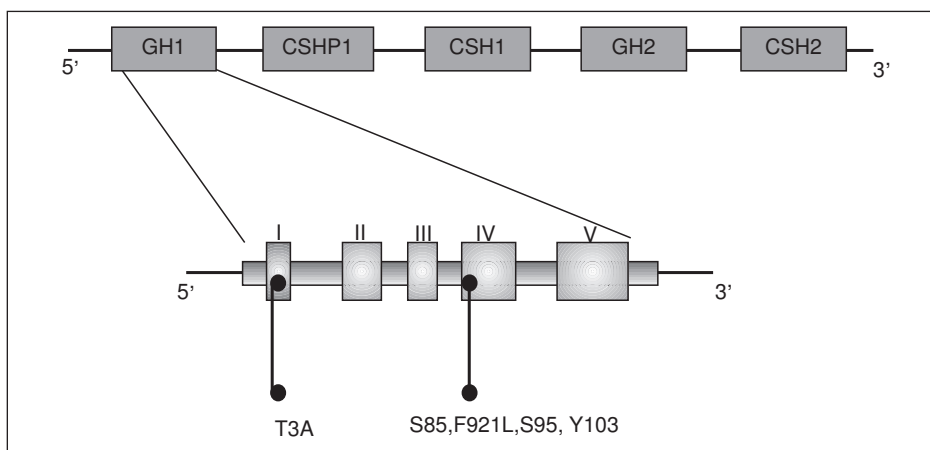


Fig. 3. Esquema del grupo de genes de la hormona del crecimiento (GH). Mutaciones encontradas en el gen GH1.

su posterior caracterización mediante una secuenciación cíclica. Hemos encontrado la mutación R271W descrita previamente por Radovick et al⁶⁸. En nuestro caso, como en la primera descripción, la mutación se presenta *de novo*. Esta mutación no afecta a la capacidad de unión de PIT-1 a regiones promotoras del ADN, pero sí a su capacidad transcripcional, ya que tiene un efecto dominante negativo. El niño portador de esta mutación tenía un déficit de GH, TSH y PRL.

3. GH es una hormona multifuncional producida por la hipófisis anterior que promueve el crecimiento posnatal. La mayoría de sus efectos están mediados por el IGF-1⁶⁹. La talla baja asociada con déficit de GH tiene una incidencia estimada de 1/4.000-1/10.000 nacidos vivos. La mayoría de estos casos son esporádicos e idiopáticos, pero en un 5-30% tienen un familiar afectado en primer grado, lo que sugiere una probable etiología genética⁶⁹⁻⁷¹. Esta hipótesis se confirmaría con el estudio mutacional del gen *GHI*.

El gen *GHI* codifica la GH, un polipéptido de 191 aminoácidos que es sintetizado por las células somatotropas. Este gen, situado en el cromosoma 17q22-24, forma parte de un grupo de genes que incluye *GHI* (GH hiposifaria), *CSHP1* (seudogén de la somatotropina coriónica), *CSH1* (somatotropina coriónica 1), *GH2* (GH placentaria) y *CSH2* (somatotropina coriónica 2). Los 5 genes tienen una estructura similar, formada por 5 exones interrumpidos en idéntica posición por pequeños intrones, con una homología del 92-98% entre sus diferentes zonas⁷².

El análisis genético-molecular que llevamos a cabo en los pacientes con talla baja en los que sospechamos un déficit de GH o una GH bioinactiva se basa en la amplificación mediante PCR de toda la secuencia codificante del gen *GHI* para la búsqueda de mutaciones puntuales y en la técnica Southern blot, con el fin de descartar grandes deleciones. Hasta el momento, entre otras alteraciones, hemos encontrado (fig. 3):

- Una conversión génica entre *GHI* y *GH2* en el

exón 4, con los siguientes cambios en heterocigosis⁷³:

- Codón 85: TGC → TCA. S85. No cambia el aminoácido.
- Codón 92: TTC → CTC. F92L. Cambia una fenilalanina por una leucina.
- Codón 95: AGT → AGC. S95. No cambia el aminoácido.
- Codón 103: TAC → TAT. Y103. No cambia el aminoácido.

Este paciente presenta una desviación poco significativa, pero progresiva, de su curva de crecimiento, con talla y velocidad de crecimiento inferior al percentil 3 y pruebas de estimulación de GH e IGF-1 disminuidas. Las pequeñas conversiones, como las observadas en este caso, no han sido descritas para el gen *GHI*, pero creemos que son la causa del retraso del crecimiento en este niño, ya que el gen *GH2* no es necesario para un crecimiento normal y hemos comprobado, además, que su madre, que tiene una talla baja (SDS -2.62) presenta esta misma alteración molecular, mientras que su hermano, que no heredó el alelo afectado, tiene una talla normal.

- Una mutación en heterocigosis en el codón 3 en el exón 1 del gen *GHI* que cambia el aminoácido treonina por alanina (T3A)⁷⁴. Esta mutación no ha sido descrita previamente. Además, el paciente tiene en heterocigosis un cambio en la posición +1106 del intrón 4, que se ha descrito recientemente asociado a deficiencia idiopática de GH. Clínicamente, el paciente presenta una desviación progresiva de su curva de crecimiento, con una talla actual inferior al percentil 3, con pruebas de estimulación farmacológica de GH menores a 4 ng/ml.

4. RGH (receptor de la GH) es un receptor transmembrana de 620 aminoácidos que pertenece a la superfamilia de receptores de citocinas. El gen que lo codifica está en el brazo corto del cromosoma 5 (p13-p12) y tiene 9 exones. El receptor debe formar un dímero en su unión a la molécula de GH y activar una señal intracelular de transcripción, que resulta en la

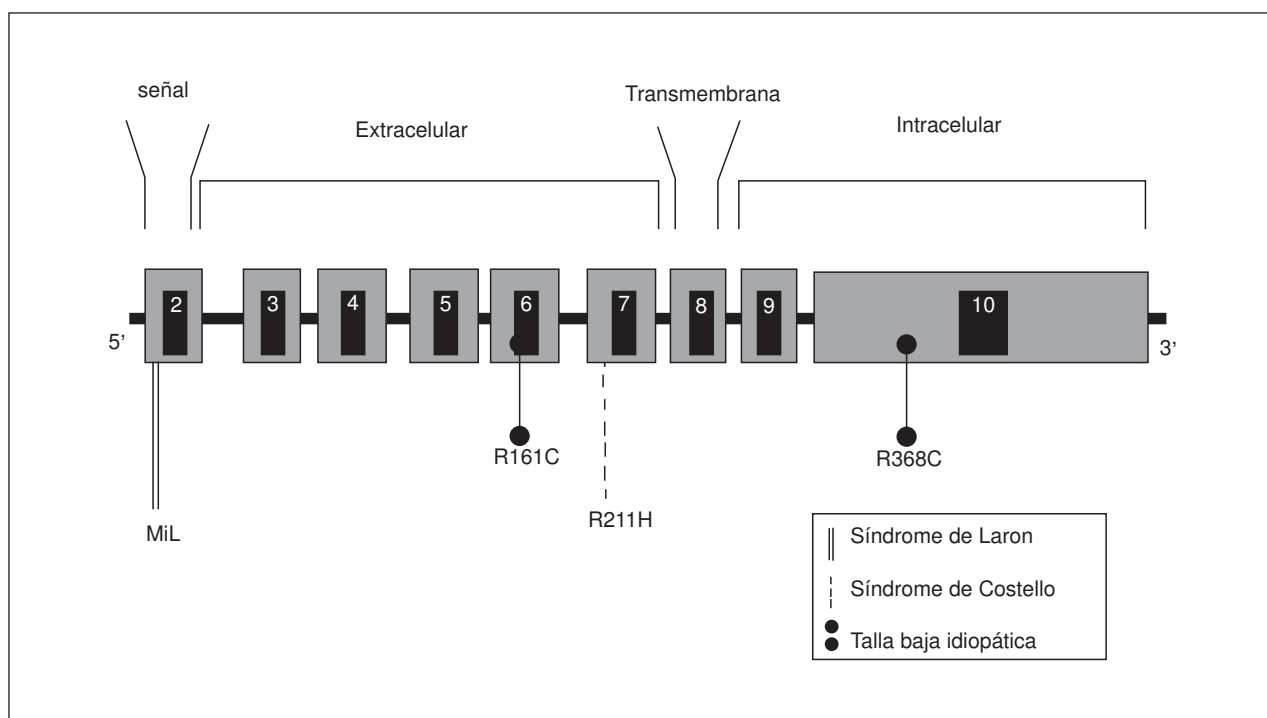


Fig. 4. Representación esquemática del gen *RGH* con algunas de las mutaciones encontradas por nuestro grupo.

síntesis y secreción de IGF-1^{75,76}.

Las alteraciones del *RGH* conducen a un síndrome de insensibilidad a la GH (SIGH) que se caracteriza por una talla baja extrema, hallazgos físicos similares a los encontrados en la deficiencia clásica de GH y, bioquímicamente, concentraciones elevadas de GH y valores bajos de IGF-1 e IGFBP3. Los individuos afectados muestran una respuesta insuficiente de IGF-1 ante el estímulo de GH y no responden al tratamiento sustitutivo. Inicialmente se creyó que la GHBP sería un buen marcador del SIGH, ya que se corresponde con la porción extracelular del receptor, pero se han descrito casos de este síndrome con GHBP normal e incluso elevada^{53,77}.

La presentación clínica más grave de los cuadros de insensibilidad a la GH constituye la forma clásica de resistencia a la GH tipo 1 o síndrome de Laron, de herencia autosómica recesiva⁷⁸.

En la talla baja idiopática se han descrito mutaciones en heterocigosis en el *RGH*¹⁸. Algunos de estos pacientes presentan una respuesta normal o exagerada a las pruebas de estimulación de GH, con IGF-1, IGFBP-3 y GHBP en los límites inferiores de la normalidad. En cualquier caso, en algunos de ellos podría estar presente una forma leve de insensibilidad a la GH en relación con mutaciones en heterocigosis en el gen *RGH*, en contraposición a las mutaciones en homocigosis encontradas en pacientes con insensibilidad completa.

Actualmente estamos estudiando, en el ámbito genético molecular, el gen *RGH* en diferentes situaciones de hipocrecimiento, y hemos encontrado (fig. 4):

– MiL: metionina (ATG) por leucina (TTG) en el codón iniciador de la transcripción en un paciente con síndrome de Laron. El paciente es homocigoto para esta mutación missense (con cambio de sentido) y sus padres son portadores. Esta mutación, que no ha sido previamente descrita^{79,80}, afecta a la funcionalidad del receptor porque altera el inicio de la traducción de la proteína.

– R211H: arginina (CGT) por histidina (CAT) en el codón 211 del exón 7 del *RGH* en estado de heterocigosis, en un paciente diagnosticado de síndrome de Costello. Este síndrome cursa con retraso mental, fallo en el crecimiento posnatal y una serie de estigmas físicos característicos. Aunque las bases etiopatogénicas del síndrome de Costello continúan siendo una incógnita, es la primera vez que el fallo del crecimiento de estos pacientes se relaciona con un posible origen molecular^{81,82}.

– R368C: arginina (CGT) por cisteína (TGT) en el exón 10a y R161C: arginina (CGC) por cisteína (TGC) en el exón 6, ambas en heterocigosis, en pacientes diagnosticados de talla baja idiopática. La identificación de estas alteraciones en los pacientes estudiados y en miembros de sus familias con tallas inferiores al percentil 3 sugiere, en principio, una asociación de dichas mutaciones con su talla baja.

En el análisis molecular del gen *RGH* también hemos encontrado alelos con la delección del exón 3 (*RGHd3*), que codifica para una isoforma más pequeña del *RGH* (*RGHfl*) y ha sido recientemente descrito como un polimorfismo presente en el 25% de los alelos en la población normal⁸³.

Otros genes que estamos analizando, aún sin resultados interesantes, son: *HEX1*, que es un gen homeobox clonado en 1998, tiene cuatro exones codificantes que actúan en etapas muy tempranas del desarrollo, cuya expresión precede a la expresión de Prop 1 y POU1, lo que sugiere que su participación en la diferenciación de las células hipofisarias es más temprana. Las mutaciones encontradas en este gen causan la displasia septoóptica, una forma sindrómica de hipopituitarismo congénito con hipoplasia del nervio óptico y agenesia de estructuras de la línea media⁸⁴. También *SIX3*, gen implicado en la etiopatogenia del defecto más frecuente en el desarrollo de la línea media: la holoprosencefalia (HPE)⁸⁵.

También estamos valorando, desde el punto de vista de la genética molecular, la hiperplasia suprarrenal que, si bien no tiene que ver directamente con el eje de la GH, está entre las enfermedades que, a la larga, condicionan una afección de la talla. Estamos actualmente realizando la relación genotipo-fenotipo. Hasta el momento hemos estudiado el gen *CYP21B* en 60 pacientes, y hemos encontrado diferentes mutaciones, algunas de ellas no descritas anteriormente, como R444X, W302S, P464L y D322G⁸⁶.

Otra de las líneas de investigación novedosas en la que participamos es en el estudio de ghrelin en diferentes situaciones que afectan al crecimiento y al metabolismo. En 1999, Kojima et al caracterizaron, a partir de extractos de estómago, un péptido liberador de GH que actuaba a través del receptor de GHS (secretagogos de GH). Debido a su reciente caracterización, se dispone de pocos datos en relación con este péptido, aunque se ha observado su potente efecto liberador de GH, tanto en seres humanos como en ratas, tras su administración intravenosa. Dado que es producido en gran cantidad en el estómago, de donde pasa al torrente sanguíneo, se ha postulado la existencia de un eje estómago-hipotálamo-GH. Sin embargo, el hecho de que ghrelin también se sintetice en el hipotálamo deja abierta la posibilidad de que la neuroregulación de la GH se produzca expensas de ghrelin hipotalámico, y que la expresión de ghrelin estomacal regule funciones gastrointestinales^{9,87,88}.

El retraso de crecimiento es un problema frecuente y común en la consulta diaria que tiene aún muchos aspectos pendientes de dilucidar, lo que conduce a que sea un campo de investigación apasionante. En esta revisión hemos analizado las características clínicas que nos ayudarán en la orientación del diagnóstico. Además, a partir de algunos de los proyectos de investigación que actualmente lleva a cabo nuestro grupo, hemos abordado aspectos novedosos de la genética molecular que, sin duda, serán en el futuro una herramienta diagnóstica fundamental.

AGRADECIMIENTO

Los trabajos comentados se han efectuado en colaboración con: el Departamento de Fisiología de la USC (Dr. C. Diéguez, Dra. A. Peñalva), la Uni-

dad de Endocrinología Molecular de la USC (Dr. F. Casanueva, Lic. M. Lage, Dr R. Peinó) y la Unidad de Medicina Molecular-INGO-USC (Dr. F. Domínguez, Dra L. Loidi Fernández de Trocóniz, Dra. C. Quintero).

Los proyectos presentados han sido realizados, parcialmente, con una beca FIDEP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yturriaga R. Semiología clínica del crecimiento: talla baja idiopática. En Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, editor. Barcelona. Hipocrecimiento, 1999; p. 3-22.
2. Hernández Rodríguez M. El patrón de crecimiento humano y su evaluación. En: Pombo M, editor. Tratado de endocrinología pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 244-74.
3. Cassorla F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. En: Pombo M, editor. Tratado de endocrinología pediátrica. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana, 2002; p. 275-89.
4. Pombo M, Rodríguez Hierro F, Castro-Pereira R. Patología de la hipófisis. En: Cruz M, editor. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergón, 2001; p. 870-85.
5. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Larón Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res 2001;11: 137-65.
6. Castro-Feijoo L, Pombo Arias M. Pruebas bioquímicas. Hormona y factores de crecimiento 2002;5:36-43.
7. Argente J, Abusrewil SA, Bona G, Chiarelli F, Kelnar CJ, Skordis N. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Isolated growth hormone deficiency in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14(Suppl 2):1003-8.
8. Argente J, Pérez Jurado LA, Sotos J. Bases moleculares de la patología del crecimiento. Rev Esp Pediatr 2000;56: 94-118.
9. Diéguez C, Pinilla L, Aguilar E. Integración neuroendocrina y regulación de la secreción hormonal hipofisaria. En: Pombo M, editor. Tratado de endocrinología pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 43-83.
10. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. Endocr Rev 2002;23:431-42.
11. Quintero García C, Castro-Feijoo L, Loidi Fernández de Trocóniz L, Barreiro Conde J, Fernández Toral J, Domínguez Puente F, et al. Patología molecular a nivel del eje de la hormona de crecimiento. En: Pombo M, Leis, Pavín, Martínón, Castro Gago, editores. Avances en pediatría X. A Coruña: Universidad de Santiago de Compostela, 2001; p. 11-31.
12. Pombo M. Retrasos de crecimiento. En: Nogales A, editor. Monografías de pediatría. Madrid: Grupo Aula Médica S.A., 1997.
13. Ciaccio M, Rivarola MA, Belgorosky A. Talla baja idiopática. En: Pombo M, editor. Tratado de endocrinología pediátrica. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana, 2002; p. 283-9.
14. Pombo M, Mosteiro P, Barreiro J, Quintero C, Castro JR, Pérez-Gallego JM, et al. Etiopatogenia y tratamiento de la talla baja idiopática. Hormona y factores crecimiento 1998;3:44-52.
15. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Horm Res 1996;45(Suppl 2):64-6.
16. Pasquino AM, Albanese A, Bozzola M, Butler GE, Buzi F, Cherubini V, et al. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Idiopathic short stature. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14(Suppl 2):967-74.
17. Ayling RM, Ross R, Towner P, Von Laue S, Finidori J, Moutoussamy S, et al. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor causes familial short stature. Nat Genet 1997;16:13-4.
18. Goddard A, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie K, Gesundheit N, et al. Mutations of the growth hormone receptor in

- children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1995;333:1094-8.
19. Goddard AD, Dowd P, Chernausek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, et al. Partial growth-hormone insensitivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. *J Pediatr* 1997;131:551-5.
 20. Goddard AD, Dowd P, Chernausek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, et al. Partial growth-hormone insensitivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. *J Pediatr* 1997;131:551-5.
 21. Sánchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4079-83.
 22. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R, et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:8083-7.
 23. Johnston LB, Pashankar F, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Analysis of the intracellular signalling domain of the human growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:463-9.
 24. Clayton PE, Freeth JS, Whatmore AJ, Ayling RM, Norman MR, Silva CM. Signal transduction defects in growth hormone insensitivity. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:174-8.
 25. Pearce K, Wells J. Activation of the human growth hormone receptor. En: Smith RG, Thorner MO, editors. *Human growth hormone*. Totowa: Human Press 2000; p. 131-43.
 26. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature Genet* 1997;16:54-63.
 27. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:245-9.
 28. Attie KM. Genetic studies in idiopathic short stature. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:400-4.
 29. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, et al. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1402-6.
 30. Bernasconi S, Mariani S, Falcinelli C, Milioli S, Iughetti L, Forabosco A. SHOX gene in Leri-Weill syndrome and in idiopathic short stature. *J Endocrinol Invest* 2001;24:737-41.
 31. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Brief report: Short stature caused by a mutant growth hormone. *N Engl J Med* 1996;334:432-6.
 32. Garagorri JM. Retraso del crecimiento intrauterino. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 312-36.
 33. Hokken-Koelega ACS, de Ridder MAJ, Lemmen RJ, Den Hartog H, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Drop SLS. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995;38:267-71.
 34. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-9.
 35. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3786-92.
 36. Sas T, Mulder P, Aanstool HJ, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol* 2001;54:243-51.
 37. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJL. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996;335:1363-7.
 38. Arends N, Johnston L, Hokken-Koelega A, van Duijn C, de Ridder M, Savage M, et al. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2720.
 39. Schollen E, Matthijs G, Gewillig M, Fryns JP, Legius E. PTPN11 mutation in a large family with Noonan syndrome and dizygous twinning. *Eur J Hum Genet* 2003;11:85-8.
 40. Castro-Feijoo L, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Aspectos clínicos. En: Pombo Arias M, Calvet V, editores. *El síndrome de Turner*. Enfoque multidisciplinario y optimización del tratamiento con GH. Barcelona: Pharmacia Spain, S.A., 2001; p 9-17.
 41. Guarneri MP, Abusrewil SA, Bernasconi S, Bona G, Cavallo L, Cicognani A, et al. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(Suppl 2):959-65.
 42. Bergadá C. Retraso del crecimiento de causa psicossocial. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 307-11.
 43. Del Valle Núñez CJ, Gómez-Gila AL. Hipocrecimiento de origen nutricional y por enfermedades crónicas. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 290-306.
 44. Fasano A. Celiac disease: the past, the present, the future. *Pediatrics* 2001;107:768-70.
 45. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23:464-83.
 46. Labarta JI, Bello E, León E, Rueda C, Labena C, Ruiz Echarri M, et al. Valoración auxológica del hipocrecimiento. *Hormona y factores de crecimiento* 2002;5:36-43.
 47. Wuhl E, Schaefer F. Effects of growth hormone in patients with chronic renal failure: experience in children and adults. *Horm Res* 2002;58(Suppl 3):35-8.
 48. Kelnar JH, Savage MO, Stirling HF, Saenger P. *Growth disorders. pathophysiology and treatment*. London: Chapman & Hall Medical, 1998.
 49. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Madrid: Doyma, 2002.
 50. Bernasconi S, Arrigo T, Wasniewski M, Ghizzoni L, Ruggeri C, Di Pasquale G, et al. Long-term results with growth hormone therapy in idiopathic hypopituitarism. *Horm Res* 2000;53: 55-9.
 51. Cañete Estrada R. Déficit de hormona de crecimiento. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 410-31.
 52. Pombo M, Pombo CM, García A, Caminos E, Gualillo O, Álvarez CV, et al. Hormonal control of growth hormone secretion. *Horm Res* 2001;55 (Suppl 1):11-6.
 53. Laron Z. Laron syndrome-primary growth hormone resistance. En: Jameson JL, editor. *Contemporary endocrinology: hormone resistance syndromes*. Totowa: Human Press 1999; p. 17-37.
 54. Bueno M, Bueno-Lozano M, Bueno AL. Osteocondrodisplasias. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 337-54.
 55. Gómez-Pan A, Rodríguez-Arnao J. Evaluación de la función hipofisaria. En: Tresguerres JAF, Benítez de Lugo EA, Devesa Múgica J, Moreno Esteban B, editores. *Tratado de endocrinología básica y clínica*. Vol.1. Madrid: Síntesis, 2000; p. 192-206.
 56. Gruppuso PA. The clinical laboratory evaluation of GH responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:466-8.
 57. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of

- the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
58. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998;19:203-23.
 59. Argente J. Exploración hipotálamo-hipofisaria: secreción de GH y prolactina. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, editor. *Exploraciones funcionales en endocrinología pediátrica*. Barcelona: Áncora S.A., 1996; p. 1-47.
 60. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 1998;19:203-23.
 61. Strachan T, Read A. Molecular pathology. En: Strachan T, Read AP, editors. *Human molecular genetic*. Oxford: BIOS Scientific Publishers Limited, 1996; p. 433-60.
 62. Osorio MG, Kopp P, Latronico AC, Mendoca BB, Arnhold IJ. Combined pituitary deficiency caused by a novel mutation of a highly conserved residue (F88S) in homeodomain of PROP-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2779-85.
 63. Fluck C, Deladoey J, Rutishauser K, Eble A, Marti U, Wu W, et al. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP-1 gene mutation resulting in the substitution of Arg → Cys at codon 120 (R120C). *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3727-34.
 64. Fofanova O, Takamura N, Kinoshita E, Parks JS, Brown MR, Peterkova VA, et al. Compound heterozygous deletion of the PROP-1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2601-4.
 65. Frisch H, Kim C, Häusler G, Pfäffle R. Combined pituitary hormone deficiency and pituitary hypoplasia due to a mutation of the Pit-1 gene. *Clin Endocrinology* 2000;52:661-5.
 66. Pellegrini-Bouiller I, Belicard P, Barlier A, Gunz G, Charvet JP, Jaquet P, et al. A new mutation of the gene encoding the transcription factor Pit-1 is responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2790-6.
 67. Vallette-Kasic S, Pellegrini-Bouiller I, Sampieri F, Gunz G, Diaz A, Radovick S, et al. Combined pituitary hormone deficiency due to the F135C human Pit-1 (Pituitary-Specific Factor I) gene mutation: functional and structural correlates. *Mol Endocrinol* 2001;15:411-20.
 68. Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondisford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science* 1992;257:1115-8.
 69. Di Meglio LA, Hofman P, Hirsch PP. Molecular defects of the growth hormone axis. En: Smith RG, Thorner MO, editor. *Human growth hormone*. Totowa: Human Press, 2000; p. 169-90.
 70. Procter AM, Phillips JA, Cooper DN. The molecular genetics of growth hormone deficiency. *Hum Genet* 1998;103:255-72.
 71. Wagner JK, Eblé A, Hindmarsh PC, Mullis PE. Prevalence of human GH-1 alterations in patients with isolated growth hormone deficiency. *Pediatr Res* 1998;43:105-10.
 72. Pérez Jurado LA, Argente J, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Hernández M, et al. Molecular diagnosis and endocrine evaluation of a patient with homozygous 7.0 kb deletion of the growth hormone (GH) gene Cluster: Response to biosynthetic GH therapy. *J Paediatr Endocrinol Metab* 1997;10:185-90.
 73. Quinteiro C, Castro L, Loidi L, De la Fuente M, Barreiro J, Pombo M. Patient of isolated growth hormone deficiency shows a gene conversion between GH1 and GH2 genes. *Horm Res* 2000;53(Suppl 2):40.
 74. Hasegawa Y, Fujic K, Yamada M, Igarashi Y, Tachibana K, Tanaka T, et al. Identification of novel human GH1 gene polymorphisms that are associated with growth hormone secretion and height. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1290-5.
 75. Pearce K, Wells J. Activation of the human growth hormone receptor. En: Smith RG, Thorner MO, editors. *Human growth hormone*. Totowa: Human Press, 2000; p. 131-43.
 76. Vasconez O, Guevara Aguirre J. Deficiencia del receptor de hormona de crecimiento (GHRD). Diagnóstico y tratamiento. En: Pombo Arias M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica*. Madrid: Díaz de Santos S.A., 1997; p. 437-57.
 77. Guevara J, Rosenbloom AL, Rosenfeld RG. Síndromes de insensibilidad periférica a la hormona de crecimiento. En: Argente O, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Madrid: Ed. Editores Médicos, 1995; p. 183-200.
 78. Johnston LB, Savage MO. Partial growth hormone insensitivity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:251-7.
 79. Quinteiro C, Castro-Feijoo L, Loidi L, Barreiro J, de la Fuente M, Domínguez F, et al. Novel mutation involving the translation initiation codon of the growth hormone receptor gene (GHR) in a patient with Laron syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1041-5.
 80. Quinteiro C, Loidi L, Domínguez F, Barreiro J, Pombo M. A novel mutation affecting the first methionine of the growth hormone receptor in a patient with GH insensitivity syndrome. *Horm Res* 1999;51(Suppl 2):46.
 81. Castro L, Barreiro J, Quinteiro C, Domínguez F, Loidi L, Pombo M. Identificación de una mutación en el receptor de GH en el síndrome de Costello. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, editor. *Hipoprecimiento*. Barcelona, 1999; p. 191.
 82. Castro R, Barreiro J, Quinteiro C, Domínguez F, Loidi L, Pombo M. Identification of GHR mutation in Costello syndrome. *Niza: International Symposium GH and growth factors in Endocrinology and Metabolism*, 1999; p. 32.
 83. Pantel J, Machinis K, Sobier ML, Duquesnoy P, Goossens M, Amselem S. Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution. *J Clin Chem* 2000;275:18664-9.
 84. Dattani ML, Martínez-Barbera J, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Wales JK, et al. Molecular genetic of septo-optic dysplasia. *Horm Res* 2000; 53(Suppl 1): 26-33.
 85. Pasquier L, Dubourg C, Blayau M, Lazaro L, Le Marec B, David V, et al. A new mutation in the six-domain of SIX3 gene causes holoprosencephaly. *Eur J Hum Genet* 2000;8:797-800.
 86. Loidi L, Quinteiro C, Barreiro J, Cabezas Agrícola JM, Domínguez F, Pombo M. Sequencing the entire CYP21B gene allows the identification of five novel mutations. *Horm Res* 2002; 58(Suppl 2):178.
 87. Peñalva A, Baldelli R, Camina JP, Cerro AL, Micic D, Tamburano G, et al. Physiology and possible pathology of growth hormone secretagogues. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 (Suppl 5):1207-12.
 88. Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ, van Koetsveld P, Broglio F, Ghigo E, et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2001;145:711-6.