

## Alteraciones genéticas en los déficit de hormona del crecimiento

ÁNGEL CAMPOS Y JESÚS ARGENTE

Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicio de Endocrinología y Unidad de Investigación. Madrid. España.

acamposbarros@yahoo.es

El déficit de hormona del crecimiento (GH) produce un fenotipo caracterizado por un hipocrecimiento armónico, facies de muñeca, frente abombada y puente nasal escasamente desarrollado (fig. 1A). A pesar de la disponibilidad de numerosos métodos para la evaluación de la función hipofisaria, hasta un 75% de los casos de deficiencia de GH se consideran idiopáticos<sup>1</sup>. Aunque su frecuencia es difícil de establecer y puede variar en función de los criterios diagnósticos y origen étnico de la población en estudio, se ha estimado una prevalencia de, al menos, 1 por 3.480 niños<sup>2</sup>. Se considera, asimismo, que entre un 5 y un 30% de pacientes con deficiencia de GH también tienen afectado un familiar de primer grado, lo que sugiere una causa genética. Igualmente, el hecho de que sólo el 20% de los casos esporádicos de deficiencia de GH se deba a factores ambientales sugiere, asimismo, la posibilidad de que parte de los casos esporádicos tengan igualmente una causa genética<sup>3</sup>.

### Puntos clave

- El patrón de herencia de la deficiencia de hormona del crecimiento, ya aislada, ya combinada, puede incluir transmisión autosómica recesiva, autosómica dominante o herencia ligada al sexo.
- La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias puede diagnosticarse en fase neonatal o adquirirse paulatinamente durante la infancia.
- Cualquier paciente afectado de talla baja armónica superior a -3DE requiere un eventual estudio genético.
- Los genes conocidos cuyas mutaciones son responsables de cuadros clínicos de deficiencia aislada de hormona del crecimiento incluyen: *GH1* y *rGHRH*.
- Los genes conocidos cuyas mutaciones son capaces de producir un cuadro clínico de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias incluyen: *POU1F1 (PIT1)*, *PROP1*, *LHX3*, *LHX4* y *HESX1*.

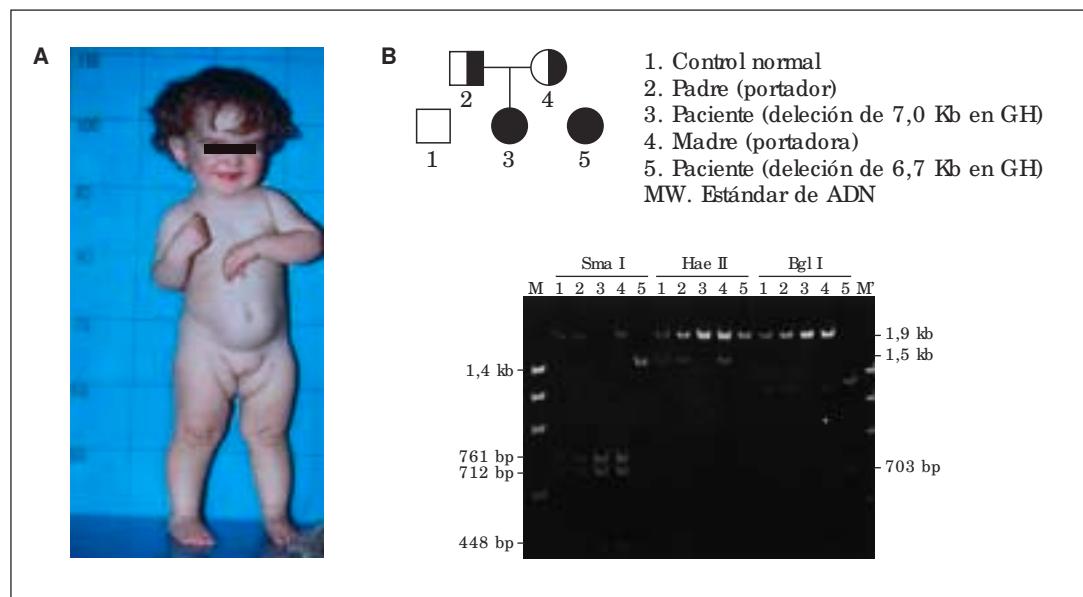
## Deficiencias genéticas de la hormona del crecimiento

La complejidad de la regulación funcional de la GH humana determina que sean numerosos los mecanismos genéticos que en potencia puedan determinar una secreción o acción insuficiente de GH. A día de hoy, podemos clasificar las alteraciones genéticas asociadas a déficit de GH en al menos tres grupos diferentes: *a*) deficiencia familiar aislada de GH (DAGH); *b*) deficiencia familiar combinada de hormonas hipofisarias (DCHH), y *c*) alteraciones embriológicas e hipocrecimiento de origen prenatal que cursan con un déficit asociado de GH.

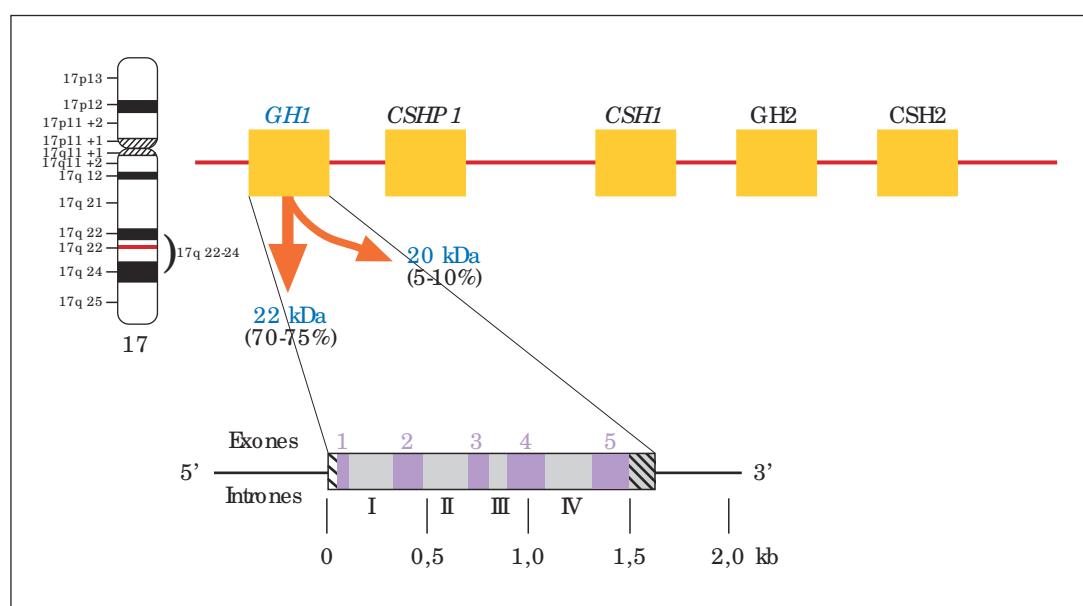
Esta revisión se centrará exclusivamente en el análisis de las bases moleculares y genéticas implicadas en la patogenia de los primeros dos tipos de alteraciones, DAGH y DCHH, las dos entidades clínicas mejor conocidas que cursan con un déficit asociado de GH de base genética.

### El gen de la hormona del crecimiento

El gen codificador de la GH, denominado *GH1*, forma parte del conjunto génico de GH, localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q22-24). El conjunto de la GH consta de 5 genes consecutivos alineados en la misma orientación transcripcional. Todos ellos presentan un alto grado de homología entre sus respectivas secuencias (92-98%) y una estructura genómica similar de 5 exones y 4 intrones (fig. 2). El gen de *GH1* se expresa en las células somatotropas de la hipófisis anterior. Su producto primario es una prohormona de 217 aminoácidos que contiene en su extremo N-terminal un péptido señal necesario para su translocación al interior del retículo endoplásmico en donde se completa su procesamiento mediante la escisión del péptido señal, lo que lugar a una proteína de 191 aminoácidos y 22 kDa que corresponde a la GH propiamente dicha.



**Figura 1.** A) Fenotipo característico de una paciente afectada de DAGH tipo IA. B) Ejemplo de análisis de polimorfismos de fragmentos de restricción (RFLP) en muestras amplificadas de ADN genómico de pacientes afectados, progenitores y controles. La ausencia de las bandas de 1,9 y 1,5 kb en las digestiones con *Sma* I y *Hae* II, respectivamente, revela la existencia de delecciones de *GH1* en homocigosis en las muestras 3 (7,0 kb) y 5 (6,7 kb).



**Figura 2.** Localización cromosómica, organización y estructura genómica del gen humano codificante de la GH, gen de *GH1*. De 5' a 3' se encuentran: el gen hipofisario de la GH (*GH1*), el seudogén de somatomamotropina coriónica (*CSHP1*), el gen 1 de somatomamotropina coriónica (*CSH1*), el gen de la GH placentaria (*GH2*) y el gen 2 de somatomamotropina coriónica (*CSH2*). Todos ellos presentan un alto grado de homología entre sus respectivas secuencias (92-98%) y una estructura genómica similar de 5 exones y 4 intrones.

## Deficiencia aislada de la hormona del crecimiento

Se conocen al menos cuatro tipos mendelianos de DAGH<sup>4</sup> que varían en cuanto a la gravedad del déficit de GH, el patrón de transmisión hereditaria, el gen afectado y la respuesta al tratamiento con GH (tabla 1). Las bases moleculares son diferentes, incluyendo tanto anomalías moleculares que afectan directamente la expresión del gen de *GH1* como alteraciones que afectan, directa o indirectamente, el proceso regulado de secreción de la GH<sup>5,6</sup>.

### Tipo IA

De incidencia desconocida, es la variante más grave. Los pacientes presentan generalmente una longitud normal o ligeramente inferior a la normal en el nacimiento y pueden presentar episodios de hipoglucemia grave durante el período neo-

natal. Sin embargo, su patrón de crecimiento se ve seriamente afectado a partir de los 6 meses de vida extrauterina. Los valores circulantes de GH son indetectables, tanto en condiciones basales como tras estimulación farmacológica. Se transmite según un patrón autosómico recesivo (AR) y, en la mayoría de los pacientes, consiste en una delección homocigota del gen de *GH1* (fig. 1B), si bien se han descrito igualmente otros tipos de mutación<sup>7</sup> que generan en todos los casos proteínas truncadas no funcionales.

### Tipo IB

Se transmite de forma AR y aparece asociada a concentraciones plasmáticas de GH bajas pero detectables. El resto de las funciones endocrinas no se distinguen de la normalidad y el fenotipo es menos acusado que en la DAGH tipo IA. Las bases moleculares son heterogéneas y pueden afectar tanto a los niveles de expresión del gen de *GH1*, en pacientes homocigotos

Tabla 1. Alteraciones genéticas implicadas en la etiopatogenia de los déficit de hormona del crecimiento

Deficiencia familiar aislada de GH					
Tipo	Patrón de transmisión	GH endógena	Otras características clínicas	Genes implicados (cromosomas)	Defecto molecular más frecuente
IA	AR	Ausente	Hipoglucemia neonatal; consanguinidad parental; presencia variable de anticuerpos contra GH al inicio del tratamiento	<i>GH1</i> (17q22-24)	Delecciones en homocigosis; mutaciones sin sentido que generan proteínas inoperantes
IB	AR	Disminuida	Respuesta normal a pruebas farmacológicas de estimulación de GH; respuesta favorable al tratamiento con GH exógena	<i>GHRHR</i> (7p14) <i>GH1</i>	Mutaciones sin sentido; heterocigosis compuesta; mutaciones en puntos de empalme en homocigosis
II	AD	Disminuida	Respuesta normal a pruebas farmacológicas de estimulación de GH; respuesta favorable al tratamiento con GH exógena	<i>GH1</i>	Mutaciones en heterocigosis que afectan a secuencias reguladoras del <i>splicing</i> o a residuos conservados
III	Ligado al X	Disminuida	Hipogammaglobulinemia; incremento de linfocitos B e immunoglobulinas tras inicio del tratamiento	<i>BTK</i> (Xq21.3-q22)	Mutaciones en puntos de empalme ( <i>splice sites</i> )

Deficiencia familiar combinada de hormonas hipofisarias				
Gen implicado (cromosomas)	Patrón de transmisión	Hormonas hipofisarias afectadas	Otras características clínicas	Defecto molecular más frecuente
<i>PROPI</i> (5q)	AR	GH, PRL, TSH, IH, FSH, (ACTH) <sup>a</sup>	Talla baja, posible hipo o hiperplasia hipofisaria; IH y FSH indetectables	Mutaciones que afectan al dominio de unión a ADN
<i>POU1FL1</i> (PIT1) (3p11)	AR o AD	GH, PRL, TSH	Talla baja, posible hipoplasia hipofisaria; GH y PRL indetectables	Mutaciones que alteran la función del dominio de unión a ADN (AR) o al homeodominio (AD)
<i>IHX3</i> (9q34)	AR	GH, PRL, TSH, IH, FSH	Talla baja, "cuello rígido"; posible hipo o hiperplasia hipofisaria	Mutaciones <i>missense</i> en residuos conservados; delecciones homocigotas
<i>IHX4</i> (1q25)	AD	GH, PRL, TSH, IH, FSH, ACTH	Talla baja, defectos de la silla turca	Mutaciones <i>missense</i> en residuos conservados
<i>HESX1</i> (3p21.2-21.1)	AD	GH, variable para las otras hormonas hipofisarias	Talla baja, atrofia óptica congénita, displasia septo-óptica; hipoplasia de la hipófisis anterior; diabetes insípida	Mutaciones en residuos conservados que alteran el dominio de unión a ADN

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo.

<sup>a</sup>Sólo un tercio de los pacientes afectados.

portadores de mutaciones en *splice sites* y homocigotos compuestos<sup>8,9</sup>, como al gen del receptor de GHRH (*rGHRH*), mediador necesario de la secreción de GH por GHRH<sup>10-13</sup>.

## Tipo II

La DAGH tipo II presenta características clínicas similares a las asociadas al tipo IB, aunque con un fenotipo de deficiencia de GH menos grave y con un patrón de transmisión autosómico dominante (AD). En la literatura médica se han descrito alteraciones monoalélicas de secuencias reguladoras de los puntos de empalme (*splice donors* y *splice enhancers*) que provocan la pérdida del exón 3 del gen de *GH1* en el ARN mensajero (ARNm) maduro<sup>14,15</sup>, así como mutaciones *missense* que implican la sustitución de residuos conservados<sup>16,17</sup>. Aunque el efecto dominante negativo de estas mutaciones no se ha definido claramente todavía, es posible que la proteína mutante llegue a formar heterodímeros con la GH normal mediante la constitución de enlaces disulfuros entre los residuos libres de cisteína, que podrían causar un bloqueo de la secreción regulada de GH en las somatotropas<sup>16,17</sup>.

## Tipo III

Es el tipo menos frecuente y son muy pocos los casos descritos de familias que presenten una deficiencia aislada de GH con un patrón recesivo de transmisión hereditaria ligado al cromosoma X. En todos los casos de varones afectados, la hipogammaglobulinemia es una constante que acompaña al déficit de GH<sup>18-20</sup>. El análisis genético de algunas de las familias afectadas indica que la combinación de una agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) y la deficiencia aislada de GH podrían deberse a una alteración del gen *BTK* (*Bruton's tyrosine kinase gene*) localizado en Xq21.3-q22 y/o de un gen contiguo, probablemente implicado en la expresión de GH<sup>21,22</sup>.

## Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias

Se caracteriza por presentar deficiencia de una o más de las hormonas tróficas hipofisarias (ACTH, TSH, FSH, LH y PRL) junto a la deficiencia de GH (tabla 1). El patrón de

transmisión hereditaria es variado, incluyendo tanto el AR como el AD y el ligado al cromosoma X. Las alteraciones genéticas responsables de la mayoría de los casos de DCHH han sido recientemente establecidas, en múltiples casos, gracias a la existencia y caracterización de modelos animales (ratón) de la enfermedad causada por mutaciones naturales. En todos los casos descritos, consisten en mutaciones que afectan a distintos factores de transcripción hipofisarios implicados tanto en la regulación del desarrollo fetal de las distintas líneas celulares anterohipofisarias como en el control transcripcional del gen de *GH1*<sup>5,23</sup>.

Las mutaciones descritas hasta la fecha afectan a los siguientes genes:

1. *POU1F1 (PIT1)* (3p11). Se transmite de forma tanto AR (mutaciones que afectan al dominio de unión al ADN) como AD (mutaciones fuera del dominio de unión a ADN). Se asocia a déficit de GH, PRL y TSH.
2. *PROPI* (5q). Codifica un factor de transcripción que durante el desarrollo de la hipófisis se expresa exclusivamente en las células que posteriormente expresan el gen de *POU1F1*. El fenotipo se caracteriza por una deficiencia combinada de GH, PRL, TSH, LH y FSH, y el patrón de transmisión es AR.
3. *LHX3* (9q34). De reciente descubrimiento<sup>24</sup>, codifica una proteína homeodominio del tipo LIM, se transmite de forma AR y presenta un fenotipo de deficiencia hormonal caracterizado igualmente por una deficiencia combinada de GH, PRL, TSH, LH y FSH con valores normales de ACTH.
4. *LHX4* (1q25). Es otro miembro de la familia de proteínas homeodominio LIM. El fenotipo se caracteriza por la presencia de talla baja, junto con alteraciones en la glándula pituitaria y cerebro asociadas a anomalías de la silla turca y por una deficiencia combinada de GH, PRL, TSH, LH, FSH y ACTH. El patrón de transmisión es AD<sup>25</sup>.
5. *HESX1* (3p21.2-21.1). Perteneciente a la familia de proteínas homeodominio, cuyas mutaciones han sido descritas en pacientes con atrofia óptica congénita, (como en la displasia septo-óptica), hipoplasia de la hipófisis anterior y defectos en la línea media<sup>26</sup>. Se transmite según un patrón AD, con un fenotipo hormonal variable.

**Tabla 2.** Supuestos indicativos de la necesidad de realizar estudios moleculares para el diagnóstico de deficiencia de hormona del crecimiento aislada o combinada

1. Fenotipo clínico de deficiencia/ resistencia hormonal
2. Hipocrecimiento armónico superior a -3DE
3. Asociación de micropene y/ o hipoglucemia grave neonatal
4. Anomalías de la línea media clínicas y de imagen
5. Varones afectados de hipogammaglobulinemia
6. Algunos diagnósticos de talla baja idiopática extrema y retraso de crecimiento intrauterino requieren una valoración genética efectuada por un grupo experto
7. Adquisición de deficiencias hormonales paulatinamente durante la infancia

Hasta la fecha no se ha descrito ninguna mutación del gen de ghrelin (3p26-p25)<sup>27</sup> causante de deficiencia de GH.

Es menester mencionar que un déficit de GH igualmente puede aparecer asociado con alteraciones del desarrollo embrionario causadas por anomalías monogénicas o cromosomopatías. En general, pueden producir deficiencia de GH anomalías en el desarrollo de la línea media que afecten el desarrollo de la hipófisis o del hipotálamo<sup>28</sup>.

## Conclusión

No es fácil predecir qué pacientes afectados de talla baja armónica deben requerir un estudio genético, más aún si se considera que no existe un acuerdo internacional sobre el propio concepto de talla baja. En la tabla 2 se enumeran los elementos que postulan la necesidad de un estudio molecular para el potencial diagnóstico de deficiencia de GH, ya aislada, ya combinada, o de resistencia a su acción. Dada la amplia variedad conocida de patrones de herencia mendelianos, es menester indicar que la presencia o ausencia de familiares afectados no excluye en modo alguno la necesidad de realizar estudios genéticos.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Metaanálisis

1. August GP, Lippe BM, Blethen L, Rosenfeld RG, Seeling SA, Johanson AJ, et al. Growth hormone treatment in the United States: demographic and diagnostic features of 2331 children. *J Pediatr* 1990;116:899-903.
2. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994;125:29-35.
3. ● Argente J, Pozo J, Pérez-Jurado LA. Hipocrecimiento por alteraciones de la secreción de hormona de crecimiento. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Barcelona: Ediciones Doyma, 2000; p. 303-37.
4. Phillips III JA. Inherited defects in growth hormone synthesis and action. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. 6.<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1989; p. 1965-83.
5. ●● Procter AM, Phillips III JA, Cooper DN. The molecular genetics of growth hormone deficiency. *Hum Genet* 1998;103:255-72.
6. Binder G. Isolated growth hormone deficiency and the GH-1 gene: Update 2002. *Horm Res* 2002;58:2-6.
7. Cogan JD, Phillips III JA, Sakati NA, Frisch H, Schoeber E, Milner D. Heterogeneous growth hormone (GH) gene mutations in familial GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1224-8.
8. Leiberman E, Pesler D, Parvari R, Elbedour K, Abdul-Latif H, Brown MR, et al. Short stature in carriers of recessive mutation causing familial isolated growth hormone deficiency. *Am J Med Genet* 2000;90:188-92.
9. Abdul-Latif H, Leiberman E, Brown MR, Carmi R, Parks JS. Growth hormone deficiency type IB caused by criptic splicing of the GH-1 gene. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:21-8.
10. ● Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, Chua SC, Leibel RL. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. *Nat Genet* 1996;12:88-90.
11. Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, Phillips JA 3rd, Souza AH, Gondo RG, et al. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 917-23.

12. Salvatori R, Fan X, Phillips JA 3rd, Espigares-Martin R, Martin De Lara I, Freeman KL, et al. Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH)-releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type IB. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:273-9.
13. Carakushansky M, Whitmore AJ, Clayton PE, Shalet SM, Gleeson HK, Price DA, et al. A new missense mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene in familial isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2003;148:25-30.
14. Cogan JD, Prince MA, Lekhaua S, Bunday S, Futakul A, McCarthy EM, et al. A novel mechanism of aberrant pre mRNA splicing in humans. *Hum Mol Genet* 1997;6:909-12.
15. McCarthy EM, Phillips III JA. Characterization of an intron splice enhancer that regulates alternative splicing of human GH pre-mRNA. *Hum Mol Genet* 1998;7:1491-6.
16. Binder G, Keller E, Mix M, Massa GG, Stokvis-Brantsma WH, Wit JM, et al. Isolated GH deficiency with dominant inheritance: new mutations, new insights. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3877-81.
17. Deladoey J, Stocker P, Mullis PE. Autosomal dominant GH deficiency due to an Arg 183His GH-1 gene mutation: clinical and molecular evidence of impaired regulated GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3941-7.
18. Fleisher TA, White RM, Broder S, Nissley SP, Blaese RM, Mulvihill JJ, et al. X-linked hypogammaglobulinemia and isolated growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1980;302:1429-34.
19. Conley ME, Burks AW, Herrog HG, Puck JM. Molecular analysis of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1992;119:392-7.
20. Rapaport R, Oleske J, Ahdieh H, Solomon S, Delfau S. Suppression of immune function in growth hormone deficient children during treatment with human growth hormone. *J Pediatr* 1993;109:434-9.
21. Duriez B, Duquesnoy P, Dastot F, Bougnères P, Amselem S, Goossens M. An exon-skipping mutation in the *btk* gene of a patient with X-linked agammaglobulinemia and isolated growth hormone deficiency. *FEBS Lett* 1994;346:165-70.
22. Abo K, Nishio H, Lee MJ, Tsuzuki D, Takahashi T, Yoshida S, et al. A novel single basepair insertion in exon 6 of the Bruton's tyrosine kinase (Btk) gene from a Japanese X-linked agammaglobulinemia patient with growth hormone insufficiency. *Hum Mutat* 1998;11:336.
23. Parks JS, Brown MR, Hurley DL, Phelps CJ, Wajnrajch P. Heritable disorders of pituitary development. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4362-70.
24. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, et al. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000;25:182-6.
25. Machinis K, Pantel J, Netchine I, Léger J, Camand OJA, Sobrier ML, et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *Am J Hum Genet* 2001;69:961-8.
26. Dattani MT, Martínez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Märtensson IL, et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 1998;19:125-33.
27. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptid from the stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
28. Campos-Barros A, Argente J. Bases moleculares del hipocrecimiento armónico. *Rev Esp Pediatr* 2002;58:73-90.

## Bibliografía recomendada

Argente J, Pozo J, Pérez-Jurado LA. Hipocrecimiento por alteraciones de la secreción de hormona de crecimiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2.ª ed.* Madrid: Ediciones Doyma, 2000; p. 303-37.

Revisión global y actualizada sobre las bases moleculares del crecimiento armónico debidas a deficiencia en la secreción de GH, con especial énfasis en los estudios auxológicos, hormonales y moleculares.

López-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG. Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:39-49.

Excelente revisión sobre las anomalías genéticas, no solamente de la deficiencia, sino también de la resistencia a la acción de GH y alteraciones en la síntesis de IGF-I.

Maheshwari HG, Silverman BL, Dupuis JE, Baumann G. Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: D warfism of Sindhl. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4065-74.

Artículo esencial y pionero en la comprensión de las bases moleculares de la deficiencia de GH tipo IB debida a mutaciones en el receptor de GHRH.

Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, et al. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000;25:182-6.

Primer artículo en el que se demuestra la existencia de mutaciones en el gen LHX3 y su correlación con patología en el ser humano.

Machinis K, Pantel J, Netchine I, Léger J, Camand OJA, Sobrier ML, et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM Homeobox LHX4. *Am J Hum Genet* 2001;69:961-8.

Primer artículo en el que se demuestra la existencia de mutaciones en el gen LHX4 y su correlación con patología en el ser humano.