

Endocrinología

TALLA BAJA ARMÓNICA *pág. 205*

Puntos clave

La talla baja idiopática (TBI) constituye un diagnóstico de exclusión, una vez agotadas las posibilidades diagnósticas existentes con los conocimientos actuales.

La limitada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de las pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento (GH) no permiten diferenciar netamente la TBI de la deficiencia, insuficiencia, resistencia o insensibilidad a GH.

Los avances en las técnicas de biología molecular han permitido caracterizar nuevas entidades patológicas previamente catalogadas como TBI.

El estudio del eje GH-factor del crecimiento similar a la insulina y de sus mediadores intracelulares, así como del gen *SHOX*, puede desvelar la causa del hipocrecimiento de pacientes seleccionados, previamente diagnosticados de TBI.

Los resultados del tratamiento con análogo biosintético de GH de los pacientes con TBI son dispares debido a la enorme heterogeneidad de los individuos incluidos en este grupo.

El concepto de TBI está sometido a constante revisión y se reduce conforme aumenta el conocimiento sobre las bases del crecimiento humano normal y patológico.

Talla baja idiopática

GABRIEL ÁNGEL MARTOS-MORENO, LEANDRO SORIANO-GUILLÉN Y JESÚS ARGENTE

Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma. Servicio de Endocrinología.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

gabrielangelmartos@yahoo.es; leansor4@hotmail.com; argentefen@terra.es

El término talla baja idiopática (TBI) se emplea para definir la condición de aquellos pacientes cuya altura es inferior a -2 desviaciones estándar (DE) con respecto a la talla media correspondiente a su edad, sexo y grupo poblacional de referencia, sin una causa identificable que lo justifique. Constituye una entidad cuyo diagnóstico se fundamenta en la exclusión de todas aquellas circunstancias demostrables que determinan una afectación del crecimiento lineal. El avance continuado en el conocimiento de los fundamentos moleculares del crecimiento humano y sus alteraciones proporciona nuevas posibilidades diagnósticas, permite identificar la causa del hipocrecimiento de algunos de los pacientes incluidos en este "grupo" y hace, por tanto, que este concepto esté sometido a constantes modificaciones. Asistimos, por consiguiente, a un complejo diagnóstico que requiere investigar múltiples causas orgánicas y moleculares, un auténtico tratado de medicina interna de la infancia, para poder afirmar que la etiología de la talla baja es realmente idiopática para nuestros conocimientos actuales.

La incorporación paulatina de conocimientos y nuevos descubrimientos hace que casos clínicos catalogados previamente de TBI dejen de serlo para obtener una etiqueta diagnóstica específica. Debe entenderse, por tanto, que nos encontramos ante un paciente extraordinariamente difícil y complejo en el que deben emplearse todos nuestros recursos diagnósticos, tanto bioquímicos, como hormonales, moleculares y de imagen.

Consideraciones generales

Mediante la formulación de este concepto nosológico se ha pretendido agrupar bajo una

misma denominación diversas entidades clínicas, como la denominada talla baja familiar, el retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo, la asociación de ambas y todas aquellas situaciones de hipocrecimiento cuya etiología no puede ser filiada con los medios diagnósticos disponibles en la actualidad. Por consiguiente, este término es artificial y heterogéneo, ya que agrupa situaciones diferentes con el único denominador común de la imposibilidad de un diagnóstico etiopatogénico veraz.

Para dilucidar si la altura de un niño es anormal desde un punto de vista meramente estadístico, o bien refleja una afectación del crecimiento longitudinal, es necesario evaluar las causas conocidas e identificables, además de observar una serie de criterios mínimos consensuados¹:

- Peso y longitud superiores a -2 DE con respecto a su población de referencia en el momento del nacimiento.
- Proporciones corporales normales y ausencia de estigmas sindrómicos comúnmente asociados a hipocrecimiento (tabla 1).
- Ingesta alimentaria adecuada en calidad y cantidad.
- Ausencia de enfermedades orgánicas crónicas (consultar capítulo de talla baja armónica).
- Ausencia de enfermedades psiquiátricas o trastornos emocionales graves.
- *Tempo* de maduración normal o lento.
- Ausencia de deficiencias hormonales.

Este último criterio se intentó añadir con posterioridad, en vista de la demostración convincente de la función del eje hormona del crecimiento (GH)-factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) en el crecimiento de los mamíferos, sustentado en el descubrimiento de mutaciones humanas.

Pese a la discusión internacional existente, las pruebas de estimulación de GH, que cuantifican su secreción en respuesta a una provocación física o farmacológica (una concentración plasmática de GH superior a 10 ng/ml tras una prueba de estimulación estándar)², constituyen los elementos diagnósticos aceptados en la actualidad para definir los estados de deficiencia de dicha hormona, junto con la determinación de IGF-1 y de la proteína transformadora de IGF número 3. En efecto, este punto es muy cuestionado en la actualidad debido a la escasa sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de las pruebas de estimulación de GH disponibles^{2,3}, y a la necesidad de una definición más precisa de los conceptos de deficiencia, insuficiencia, resistencia y sensibilidad o insensibilidad a la GH, lo que dificulta la caracterización de la TBI en función de las concentraciones plasmáticas de GH y hace inevitable su solapamiento parcial con estas entidades.

El modo de valorar la secreción espontánea de GH ha sido objeto de múltiples estudios con opiniones contrapuestas. Estos análisis implican variables tales como la frecuencia, amplitud y duración de los pulsos de secreción a lo largo del período estudiado (12-24 h habitualmente), sin haberse consensuado aún cuál de estas variables proporciona más información acerca de la reserva de GH, la velocidad de crecimiento del paciente o su eventual respuesta a un hipotético tratamiento con el análogo biosintético. Algunos pacientes afectados de talla baja y con respuestas "adecuadas" a las pruebas de estimulación muestran disminución de algunas o de todas las variables consideradas en la secreción

espontánea; constituyen un subgrupo encuadrado en una entidad pobremente caracterizada y sometida a constante discusión, definida como "disfunción neurosecretora de GH"⁴. Otros, por el contrario, pueden mostrar un incremento en su secreción, reflejo de un cierto grado de insensibilidad a su acción. Así se ha podido comprobar en diversos estudios una correlación negativa de la talla y la velocidad de crecimiento con respecto a la frecuencia de los pulsos y a la secreción basal de GH, respectivamente^{4,5}.

A pesar de los progresos en las aproximaciones analíticas a los mecanismos reguladores del crecimiento humano, y de la orientación que ofrecen respecto a la posible ubicación del defecto subyacente, se alcanzó el límite de la capacidad de estos métodos diagnósticos para catalogar y explicar la causa de la talla baja de un gran porcentaje de los pacientes.

En los últimos años, han sido los avances experimentados en la comprensión de las bases fisiopatológicas del eje GH-IGF gracias a la biología molecular (figs. 1 y 2) los que han permitido franquear esta imposibilidad de progreso diagnóstico, abrir nuevas perspectivas y desvelar, al menos parcialmente, las causas determinantes del hipocrecimiento de estos pacientes, que se han diferenciado y, por tanto, desprendido del "diagnóstico" de TBI.

Alteraciones en el eje GH-IGF-1

Secreción de GH

Deficiencia aislada de GH. Si bien la demostración de concentraciones circulantes disminuidas de GH permitió diferenciar analíticamente a estos pacientes y excluirlos del diagnóstico de TBI, fue el descubrimiento posterior del defecto genético subyacente lo que permitió conocer la causa última de esa deficiencia, que además implica particularidades en la expresión fenotípica resultante. Así pues, se diferenciaron varios subtipos que constituyen entidades diagnósticas individualizadas: el tipo IA, debido fundamental aunque no exclusivamente a delección en homocigosis del gen *GH1*⁶, que se hereda según un patrón mendeliano autosómico recesivo, es el más grave; los pacientes afectados del tipo IB —mutaciones en el gen *GH1* y en el receptor de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GH-RH-R), herencia autosómica recesiva⁷— y del tipo II —gen *GH1*, herencia autosómica dominante⁸— expresan fenotipos similares, más leves; por último, el tipo III es secundario a mutaciones en el gen *BTK* (Xq13,3-q21,2) y, por tanto, con herencia ligada al cromosoma X^{9,10}.

Lectura rápida



Generalidades

La talla baja idiopática (TBI) constituye un diagnóstico de exclusión que se alcanza tras descartar las causas conocidas de hipocrecimiento.

El concepto de TBI se halla en constante cambio debido a los avances en el estudio del crecimiento humano.

Las pruebas de estimulación de hormona de crecimiento (GH), la evaluación de su secreción espontánea y la determinación de las concentraciones séricas del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y de proteína transportadora de IGF número 3 no son suficientes para detectar todas las alteraciones funcionales del eje GH-IGF.



Tabla 1. Síndromes polimorfomáticos asociados a hipocrecimiento

Síndrome de Turner
Síndrome de Cornelia de Lange
Síndrome de Noonan
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Síndrome de Prader-Willi
Síndrome de Aaskorg
Síndrome de Down
Síndrome de Mulibrey
Osteodistrofia hereditaria de Albright
Síndrome de Silver-Russell
Síndrome de Dubowitz
Progeria
Síndrome de Bloom
Síndrome de Seckel
Síndrome de Cockayne

Lectura rápida



Alteraciones en el eje GH-IGF-1

La deficiencia aislada de GH se asocia a mutaciones en los genes *GH1*, *GHRHr* y *BTK* que pueden heredarse de forma autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X.

La deficiencia combinada de GH y otras hormonas antehipofisarias puede asociarse a mutaciones en los genes *POU1F1*, *PROP1*, *LHX3*, *LHX4*, *HESX-1* y *PHP*

Hay mutaciones del gen *GH1* y de su promotor que interfieren en la unión de la GH a su receptor y/o en la activación de las vías intracelulares.

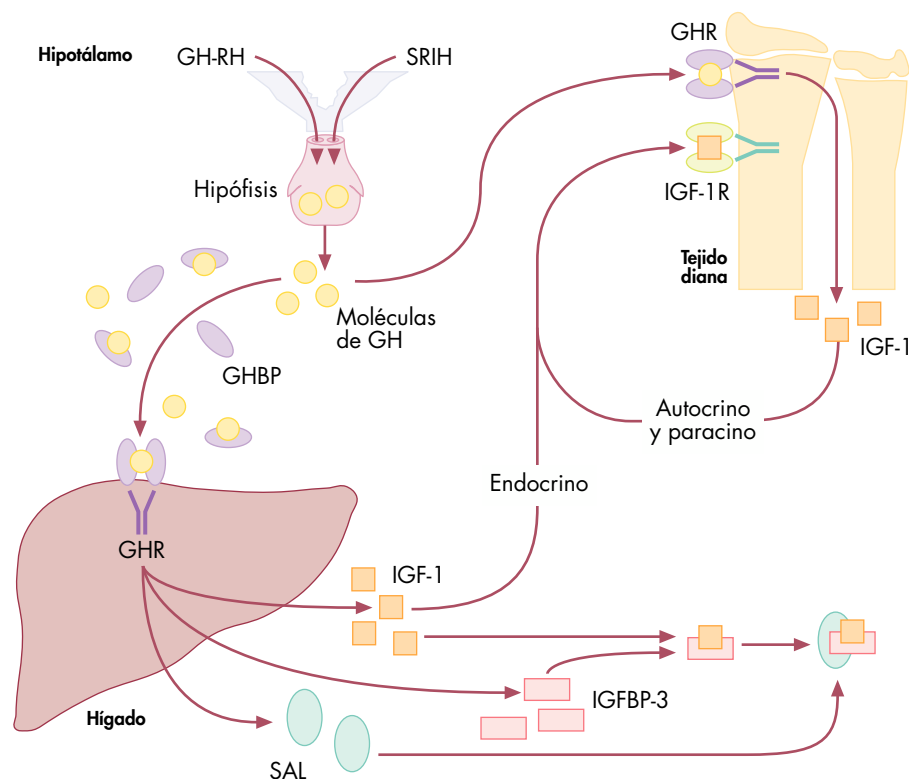


Figura 1. Representación esquemática del sistema hormona de crecimiento (GH)-factor de crecimiento insulinoide (IGF). Se muestran los mecanismos de regulación auto, para y endocrinos.

GH-RH: hormona hipotalámica liberadora de GH; SRIH: somatostatina; GHBP: proteína fijadora de GH; GHR: receptor de GH; SAL: subunidad ácido lábil; IGFBP: proteína transportadora de IGF; IGF-1R: receptor de IGF-1.

Recientemente se han comunicado más de 20 nuevas mutaciones en el gen *GH1* y su promotor, algunas de las cuales, dependiendo de su localización, interfieren en la unión de la GH a su receptor o en la activación de las vías JAK (cinasa Janus 2) y STAT (transductor de señal y activador de la transcripción)¹¹. Más recientemente, Besson et al¹² han comprobado *in vitro* cómo la ausencia de uno de los puentes disulfuro de la GH (hallada en un paciente) interfería en ambos pasos de forma conjunta. Aun así, la asunción de la traducción funcional de las modificaciones genotípicas de la región proximal de este promotor es muy compleja, debido al gran polimorfismo que exhibe, con más de 15 SNPS (polimorfismos de nucleótidos simples) que se combinan para constituir más de 40 haplotipos que determinan una expresión de *GH1* cuantitativamente diferente¹³.

Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Al igual que la deficiencia aislada de GH, se pudieron diferenciar analíticamente los casos en que la talla baja era debida a la deficiencia conjunta de hormonas pituitarias. Sin embargo, su individualización como entidades

clínicas independientes sobrevino con el descubrimiento de mutaciones en los genes que codifican los diferentes factores de transcripción responsables del desarrollo embriológico de las diferentes estirpes celulares (corticotropas, tireotropas, somatotropas, lactotropas y gonadotropas) y del control transcripcional del gen *GH1*. Hasta la fecha, se han descrito mutaciones en los genes *POU1F1* (anteriormente *PIT-1*) en 3p11 –deficiencia de GH, prolactina y hormona tiroestimulante (TSH)–, *PROP1* en 5q –GH, prolactina, TSH, hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)–, *LHX3* en 9q34,3 –GH, prolactina, TSH, FSH y LH–, *LHX4* en 1q25 –GH, prolactina, TSH, FSH, LH y corticotropina–, *PHP* en Xq26 (panhipopituitarismo) y *HESX1* en 3p21 –asociado a defectos anatómicos de la línea medioencefálica¹⁴.

Defecto de acción del secretagogo de GH. Hasta la fecha existe una única comunicación, no publicada, de mutación en el receptor de secretagogo de GH (greлина), hallada durante el estudio de varios miembros de una misma familia diagnosticados de TBI¹⁵.



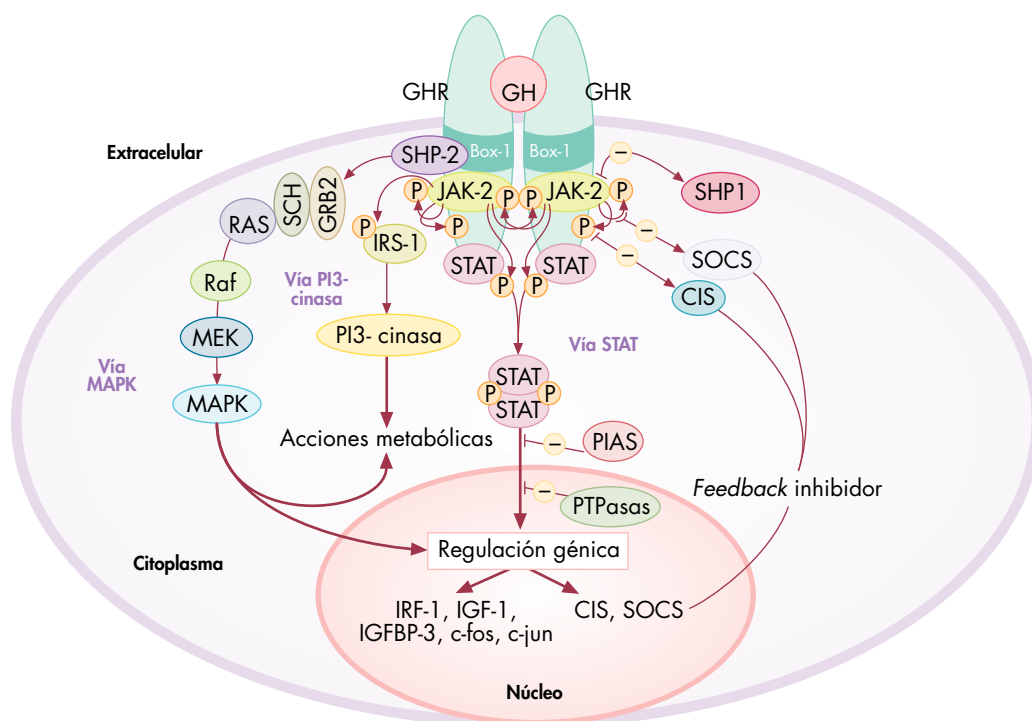


Figura 2. Representación esquemática de las vías de señalización intracelulares del receptor de hormona de crecimiento (GH). La dimerización del receptor secundaria a la unión de GH aumenta la afinidad de cada uno de estos receptores por cinasa Janus 2 (JAK2). JAK2 fosforila a los factores de transcripción STAT (transductor de señal y activador de la transcripción) y a las proteínas IRS (sustrato del receptor de la insulina), que conducen a la activación de la PI3-quinasa (cinasa fosfatidilinositol 3). MAPK (proteínquinasa activada por mitógeno) y STAT son necesarios para la regulación de la transcripción génica que ejerce la GH. CIS: cytokine inducible SH2-containing protein; GHR: receptor de GH; GRB2: receptor del factor de crecimiento unido a la proteína 2; MEK: proteína activada por mitógeno; PIAS: protein inhibitor of activated STAT; RAF: una proteínquinasa activada por mitógeno; RAS: a small GTP (guanosina trifosfato)-binding protein; SHC: SH2-containing collagen-related protein; SHP: src homology phosphatase; SOCS: supresor de la señalización de citocinas.

Defectos en la acción de la GH

Anomalías en la bioactividad de la GH. Tras la primera comunicación de 2 pacientes con características auxológicas y bioquímicas compatibles (talla baja extrema, concentraciones plasmáticas reducidas de IGF-1 y normales de GH, con aumento de la velocidad de crecimiento tras la administración de GH biosintética), aunque sin causa identificable¹⁶, fue el descubrimiento de 2 mutaciones (C77A y D112G) en el gen *GH1* (que determinan la traducción de una GH que ejerce un efecto inhibitorio dominante sobre su receptor)¹⁷ lo que permitió desprender definitivamente a estos pacientes del diagnóstico de TBI.

Posteriormente, Binder et al demostraron *in vitro* una actividad biológica reducida en la GH de 3 pacientes con características antropométricas y bioquímicas similares, aunque sin confirmar un defecto molecular subyacente, por lo que se propuso como posible mecanismo una eventual conversión periférica de la GH que generara un fragmento inhibitorio⁴.

Recientemente, tras el análisis de una serie de 74 niños diagnosticados de TBI, se comunicó el descubrimiento de una nueva mutación en el gen *GH1* que determinaba una disminución de su capacidad para activar las ERK (quinasas de regulación extracelular) en su señalización posreceptor¹⁸, lo que les confiere una base patológica que explica su talla baja, la cual, por consiguiente, deja de ser idiopática.

Insensibilidad a la GH. Pese a haberse caracterizado bioquímica y molecularmente la deficiencia completa de actividad del receptor de GH (síndrome de Laron), debida típicamente a mutaciones en homocigosis del gen *GHR*⁴, se ha demostrado un solapamiento con la TBI en los pacientes que presentan una insensibilidad parcial a la GH, sin los rasgos dismórficos de aquéllos y con una talla baja menos extrema^{19,20}. Así, se han descrito múltiples mutaciones en heterocigosis en el gen *GHR*, en determinados pacientes con TBI (tabla 2). En el estudio inicial (llevado a cabo por Goddard et al²¹) en niños con TBI y concentra-

Lectura rápida



Existen mutaciones inactivantes de GH que impiden su acción pese a detectarse concentraciones circulantes adecuadas.

La existencia de mutaciones del gen del receptor de GH en heterocigosis puede determinar la existencia de talla baja sin los rasgos fenotípicos característicos de la resistencia completa a su acción.

La afectación de las vías de señalización posreceptor, así como de la generación y la acción de IGF-1 precisan estudios moleculares para su detección en pacientes con TBI.



Lectura rápida



Mutaciones de los genes contenidos en los cromosomas X e Y

Hay mutaciones del gen *SHOX* en un porcentaje no desdeñable de pacientes con TBI.

Alteraciones embriológicas

Hay múltiples alteraciones embriológicas, como la ausencia congénita de hipófisis o la holoprosencefalia, que afectan a la funcionalidad de la hipófisis, incluyendo el crecimiento.

ciones plasmáticas bajas de la proteína fijadora de GH (< -2 DE) se demostró *in vitro* una reducción de la expresión extracelular del receptor de GH y una disminución de su capacidad de unión. Posteriormente se amplió la muestra a 90 pacientes, ya con cifras normales de proteína fijadora de GH, en algunos de los cuales también se encontraron mutaciones con similar traducción funcional²¹. A pesar de estos hallazgos, las modificaciones descritas implicaban a menos del 10% de la muestra estudiada; además, en estos pacientes no se realizó un test de generación de IGF-1 y algunos de ellos (los portadores de las mutaciones R211H, A478T y R1261C) respondieron favorablemente al tratamiento con GH, por lo que no se dispone de evidencia de su insensibilidad a la acción de dicha hormona.

Con posterioridad, otros autores independientes^{5, 22-26} han descrito otras mutaciones, si bien la relevancia clínica de todas ellas sigue siendo poco clara, debido a la escasa capacidad de los ensayos *in vitro* para reproducir todas las variables que influyen en el desarrollo del proceso en el ser vivo. Aun así, se ha comprobado cómo la inserción de un pseudoexón entre los exones 6 y 7 del gen *GHR* determina la inserción de una secuencia de 36 amino-

ácidos en una región del receptor importante para su dimerización²².

Asimismo, se ha comunicado recientemente el hallazgo de una delección de 22 pares de bases en el exón 10 del gen *GHR* que ocasiona una modificación en la región C-terminal del dominio intracelular del receptor, esencial para la activación del STAT-5²⁷.

Alteraciones en la señalización intracelular posreceptor. Estas alteraciones no pueden diferenciarse mediante los métodos diagnósticos tradicionalmente empleados y, por lo tanto, los pacientes que las presentan, en ausencia de alteraciones de la GH o de su receptor, se han aglutinado tradicionalmente bajo el diagnóstico de TBI.

Hasta la fecha son escasas las comunicaciones al respecto, aunque no inexistentes. En efecto, en 1999 Clayton et al²⁸ describieron una reducción de la activación *in vitro* de proteincinasa activada por mitógeno (MAPK) por GH en los fibroblastos de una familia con un fenotipo moderado de insensibilidad a la GH. Posteriormente Salerno et al²⁹ describieron la existencia en 2 pacientes, incluidos en una cohorte de 14 niños afectados de TBI, de una reducción en su capacidad tirosinfosforilasa. Recientemente Kofoed et al³⁰ han comunicado el único caso conocido hasta la fecha de un paciente con una mutación que afecta al gen codificante del factor STAT-5b.

Defectos en la generación y acción de IGF-1

Tan escasas como las anteriores son las comunicaciones de pacientes cuyo hipoprecimiento, inicialmente catalogado como idiopático, es debido a mutaciones en el gen *IGF-1*³¹ o en el de su receptor³².

Domené et al³³ publicaron el primer caso de un paciente con concentraciones plasmáticas indetectables de la subunidad ácido lábil (SAL), encargada de constituir, junto con IGF-1 o IGF-2 y proteína fijadora de IGF-3, el complejo trimolecular circulante de 150 kDa, debido a una mutación en el gen *IGF-ALS*, pese a lo cual la repercusión en el crecimiento del niño fue discreta.

Alteraciones embriológicas

Son múltiples las alteraciones que, debido a la interferencia que ocasionan en el desarrollo embrionario, afectan a la formación y a la funcionalidad de la hipófisis, incluido al crecimiento. Entre ellas se cuentan entidades como la ausencia congénita de hipófisis, cuya base genética aún se desconoce, la holoprosencefalia

Tabla 2. Mutaciones del gen del receptor de hormona de crecimiento (*GHR*) en niños con insensibilidad a la hormona de crecimiento no típica asociada a apariencia facial normal^A

R211H heterocigoto
C122X heterocigoto
E44K + R161C heterocigoto compuesto
E224D heterocigoto
R161C heterocigoto
A478T heterocigoto
Sustitución G → C en posición -1 del locus <i>splicing acceptor</i> 3' previo al exón 9b
V144I heterocigoto
Sustitución G → A en posición +1 del locus <i>splicing donor</i> 5' en el exón 9
Q65X heterocigoto
Inserción del pseudoexón entre los exones 6 y 7
Delección de 22 pares de bases en exón 10 (<i>GHR1-449</i>) ¹⁸

Los exones 4 a 7 codifican el dominio extracelular del receptor de la hormona de crecimiento que, mediante proteólisis, constituye la proteína fijadora de hormona de crecimiento circulante. El exón 8 codifica el dominio transmembrana y los exones 9 y 10 codifican el dominio intracelular¹¹.



(ZIC 2, 13q32) o la displasia septoóptica (ocasionalmente asociada a mutaciones en el gen *HESX1* en 3p21,2-p21,1). En estos casos se ha podido establecer la causa última de los defectos existentes, por lo que han dejado de ser idiopáticos¹⁴.

Mutaciones en genes contenidos en los cromosomas X e Y

Además de los genes *BTK* (deficiencia de GH tipo III) y *PHP* (única razón para el empleo del término “panhipopituitarismo”, además del posquirúrgico) antes mencionados, el cromosoma X contiene más de 200 genes relacionados con el crecimiento humano. Entre ellos, merece una mención especial, por los progresos realizados en su investigación en los últimos años en el estudio de pacientes con TBI, el gen *SHOX*.

Gen *SHOX* (short stature HOmeoboX-containing gene). La evidencia de la implicación del gen *SHOX* en fenómenos relacionados con el crecimiento se derivó del hallazgo en algunos niños, incluidos en una cohorte de 91 pacientes diagnosticados de TBI, de un codón de detención prematura en el exón 5 de este gen, así como de las mutaciones descritas en pacientes con TBI, displasia mesomélica de Langer y en la mayoría de casos de discondrosteosis de Leri-Weil³⁴. Naturalmente, las niñas afectadas de síndrome de Turner muestran haploinsuficiencia de dicho gen. Con posterioridad, tras el análisis de 900 niños con TBI, se hallaron mutaciones en el gen *SHOX* en un 2,4% de ellos³⁵.

Tratamiento

El empleo de la GH biosintética en los pacientes con TBI se ha evaluado, desde su disponibilidad en el año 1985, en 3 aspectos fundamentales: efectividad, coste y ética.

Múltiples estudios acerca de la evolución natural de los pacientes con TBI muestran que ésta se asocia con talla baja en la edad adulta. Igualmente, numerosas son las referencias bibliográficas que, en forma de estudios observacionales^{36,37} (incluido uno llevado a cabo con pacientes españoles)³⁸ y ensayos clínicos controlados^{39,40}, demuestran la efectividad de este tratamiento en la ganancia estatural de los pacientes con TBI. Precisamente, fue uno de estos ensayos clínicos controlados el que finalmente propició la aprobación de esta entidad nosológica como indicación terapéutica con receptor de GH por parte de la Food and

Drug Administration en Estados Unidos⁴⁰ (no así, por el momento, en España).

En los últimos años se han publicado una revisión sistemática⁴¹ y un metaanálisis⁴² al respecto. Este último agrupa 10 ensayos clínicos controlados, con un total de 434 pacientes y 28 ensayos clínicos no controlados (655 pacientes); entre sus conclusiones figuran un incremento medio de la talla adulta de, aproximadamente, 5 cm (rango: 2,3-8,7 cm), con un coste estimado de 13.780 dólares americanos por centímetro ganado.

Por otra parte, no se han comunicado, hasta la fecha, efectos adversos reseñables derivados del tratamiento de estos pacientes, si bien, dada la escasa experiencia histórica, es imposible conocer las posibles repercusiones a largo plazo.

Se han realizado intentos aislados de combinar este tratamiento con los análogos de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas, aunque la escasa cantidad de pacientes descritos (12 en total) imposibilita la obtención de conclusiones en cuanto a su indicación y potencial utilidad⁴³.

Del mismo modo, recientemente se ha publicado una serie de pacientes afectados de talla baja y tratados con fármacos inhibidores de la enzima aromatasa, aparentemente con buen resultado, si bien el tamaño reducido de la serie muestral limita, por el momento, la posibilidad de establecer conclusiones fiables respecto a su eficacia⁴⁴.

Consideraciones finales

La talla baja de causa desconocida constituye un reto diagnóstico y terapéutico. El enorme número de sujetos con hipocrecimiento que engloba, se reduce progresivamente a medida que avanza nuestro conocimiento del complejo mecanismo multigénico que regula el crecimiento humano. Pese a ello, la mayoría de estos casos permanecen inexplicados.

La biología molecular constituye un método eficaz para este propósito y ayudará en el futuro al desarrollo diagnóstico y terapéutico en esta área de conocimiento.

Precisamente, la gran variabilidad en los resultados obtenidos tras el tratamiento de pacientes diagnosticados de TBI con GH biosintética, análogos de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas o fármacos inhibidores de la enzima aromatasa, se debe a la enorme heterogeneidad de los pacientes incluidos en este grupo y a las causas subyacentes a su hipocrecimiento. Por consiguiente, será necesario avanzar en su conocimiento para poder ofrecer opciones terapéuticas individualizadas y con mayores garantías de éxito.

Lectura rápida



Tratamiento

La gran heterogeneidad de los pacientes diagnosticados de TBI determina la disparidad e impredecibilidad de los resultados de un eventual tratamiento con GH biosintética.

La TBI no constituye una indicación de tratamiento con GH biosintética en la actualidad en nuestro país, aunque sí está aceptada en otros.



Bibliografía recomendada

Rosenfeld RG, Hwa V. Toward a molecular basis for idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1066-7.

Excelente editorial en el que los autores resumen en menos de 2 páginas un enfoque actual de abordaje de la talla baja idiopática a la luz de los conocimientos actuales.

Blair JC, Savage MO. The GH-IGF-I axis in children with idiopathic short stature. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:325-30.

Revisión exhaustiva del estudio secuencial del eje hormona de crecimiento-factor de crecimiento similar a la insulina en pacientes con talla baja idiopática. En ella se recopila la evolución en el desarrollo de las pruebas diagnósticas y se analizan sus limitaciones.

Miller BS, Zimmerman D. Idiopathic short stature in children. *Pediatr Ann.* 2004;33:177-81.

Sencillo artículo de revisión para el pediatra general en el que se exponen de forma clara y concisa los aspectos fundamentales de la talla baja idiopática. Incluye una amplia relación de diagnósticos diferenciales.

Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cutler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:230-40.

Metaanálisis que engloba 10 ensayos controlados (434 pacientes) y 28 no controlados (655 pacientes) destinados a evaluar el efecto del tratamiento con análogo biosintético de hormona de crecimiento en los pacientes con talla baja idiopática.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

1. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res.* 1996;45 Suppl 2:64-6.
2. Pasquino AM, Albanese A, Bozzola M, Butler GE, Buzi F, Cherubini V, et al. Idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14 Suppl 2:967-74.
3. Gandrud LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:185-94.
4. ●● Blair JC, Savage MO. The GH-IGF-I axis in children with idiopathic short stature. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13:325-30.
5. Sjöberg M, Salazar T, Espinosa C, Dagnino A, Ávila A, Eggers M, et al. Study of GH sensitivity in Chilean patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4375-81.
6. Mullis PE, Akinci A, Kanaka C, Eble A, Brook CG. Prevalence of human growth hormone-1 gene deletions among patients with isolated growth hormone deficiency from different populations. *Pediatr Res.* 1992;31:532-4.
7. Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, Chua SC Jr, Leibell 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.
8. Cogan JD, Phillips JA III, Sakati N, Frisch H, Schober E, Milner RD. Heterogeneous growth hormone (GH) gene mutations in familial GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1224-8.
9. Duriez B, Duquesnoy P, Dastot F, Bognères 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.
10. 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.
11. Millar DS, Lewis MD, Horan M, Newsway V, Easter TE, Gregory JW, et al. Novel mutations of the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature. *Hum Mutat.* 2003;21:424-40.
12. Besson A, Salemi S, Deladoëy J, Vuissoz JM, Eblé A, Fluck C, et al. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2493-9.
13. ● Horan M, Millar DS, Hedderich J, Lewis G, Newsway V, Mo N, et al. Human growth hormone 1 (GH1) gene expression: complex haplotype-dependent influence of polymorphic variation in the proximal promoter and locus control region. *Hum Mutat.* 2003;21:408-23.
14. Campos A, Argente J. Alteraciones genéticas en los déficit de hormona de crecimiento. *Acta Pediatr Contin.* 2004;2:31-5.
15. Pantel S, Cabrol M, Legendre L, Hilal S, Nivot Y, Hajaji M, et al. Familial short stature associated with a mutation in the growth hormone secretagogue receptor (GHSR). *Actas de American Society of Human Genetics Meeting.* 2004. Program Number 66. Disponible en: www.ashg.org/cbi-bin/ashg04s
16. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;47:461-4.
17. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Short stature caused by a mutant growth hormone with an antagonistic effect. *Endocr J.* 1996;43 Suppl:27-32.
18. Lewis MD, Horan M, Millar DS, Newsway V, Easter TE, Fryklund L, et al. A novel dysfunctional growth hormone variant (Ile179Met) exhibits a decreased ability to activate the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1068-75.
19. Woods KA, Dastot F, Preece MA, Clark AJ, Postel-Vinay MC, Chatelain PG, et al. Phenotype: genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3529-35.
20. Burren CP, Woods KA, Rose SJ, Tauber M, Price DA, Heinrich U, et al. Clinical and endocrine characteristics in atypical and classical growth hormone insensitivity syndrome. *Horm Res.* 2001;55:125-30.
21. Goddard AD, Dowd P, Chernausk 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:S51-S55.
22. Metherell LA, Akker SA, Munroe PB, Rose SJ, Caulfield M, Savage MO, et al. Pseudoexon activation as a novel mechanism for disease resulting in atypical growth-hormone insensitivity. *Am J Hum Genet.* 2001;69:641-6.
23. 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.
24. 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.
25. Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Nose O, Okimura Y, Abe H, et al. Growth hormone (GH) insensitivity syndrome with high serum GH-binding protein levels caused by a heterozygous splice site mutation of the GH receptor gene producing a lack of intracellular domain. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:531-7.
26. ● Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1093-8.
27. Milward A, Metherell L, Maamra M, Barahona MJ, Wilkinsson IR, Camacho-Hubner C, et al. Growth hormone (GH) insensitivity syndrome due to a GH receptor truncated after Box1, resulting in isolated failure of STAT 5 signal transduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1259-66.
28. 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.
29. Salerno M, Balestrieri B, Matrecano E, Officioso A, Rosenfeld RG, Di Maio S, et al. Abnormal GH receptor signaling in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3882-8.
30. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med.* 2003;349:1139-47.
31. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. 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.
32. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med.* 2003;349:2211-22.
33. Domene HM, Bengolea SV, Martínez AS, Ropelato MG, Pennisi P, Scaglia P, et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med.* 2004;350:570-7.
34. Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX in short stature syndromes. *Horm Res.* 2001;55 Suppl 1:21-3.
35. 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.
36. Buchlis JG, Izratty L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1075-9.
37. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. *Genentech Collaborative Group.* *N Engl J Med.* 1999;340:502-7.
38. López-Siguero JP, García-García E, Carralero I, Martínez-Aedo MJ. Adult height in children with idiopathic short stature treated with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1595-602.
39. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3140-8.
40. Cutler G, Enas G, Hintz R, Quigley C, MacGillivray M. Humatrope® (somatropin [rDNA origin] for injection) treatment of pediatric patients with non-growth hormone-deficient short stature. *Actas de Food & Drug Administration Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee meeting.* 2003, enero 10 [consultado 12/01/2005]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/applletter/2003/19640se1-033ltr.pdf>
41. Bryant J, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD004440.
42. ●● Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cutler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:230-40.
43. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:619-22.
44. Dunkel L, Wickman S. Novel treatment of short stature with aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;86:345-56.