

Alteraciones genéticas e hipocrecimiento armónico

J. Argente y A. Campos

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil del Niño Jesús. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 4]: 86-100)

INTRODUCCIÓN

La hipótesis original de Salmon y Daughaday¹ postuló que la acción promotora del crecimiento sería mediada por factores de crecimiento similares a insulina (IGF) circulantes, en particular el tipo I (IGF-I) producidos en el hígado tras el estímulo de la GH. Hoy sabemos que tanto la GH como el IGF-I ejercen directamente efectos estimulantes sobre la placa de crecimiento, y que la GH, además, es capaz de inducir la producción local de IGF-I, que, a su vez, actuaría mediante mecanismos paracrinos y autocrinos^{2,3}.

Las deficiencias en IGF, en particular las relacionadas con el IGF-I, debidas tanto a una insuficiencia o resistencia a GH como a un déficit primario de IGF-I, se caracterizan por la ausencia total o relativa de IGF-I detectable en suero o plasma. La resistencia a la acción de IGF-I da lugar a un fenotipo similar, con la salvedad de presentar niveles normales o elevados de IGF-I. La deficiencia de IGF-I, independientemente de su causa, produce un fenotipo caracterizado por un hipocrecimiento armónico, facies de muñeca, frente abombada y puente nasal escasamente desarrollado. En la mayoría de los neonatos con deficiencias de IGF-I, la longitud al nacimiento es normal o ligeramente reducida. Sin embargo, el crecimiento posnatal cursa de forma claramente anormal debido a una reducción progresiva de la velocidad de crecimiento, especialmente a partir de los 6 meses de edad.

DEFICIENCIAS GENÉTICAS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

La complejidad del eje de la GH determina que sean muchos los mecanismos genéticos potenciales que puedan determinar una secreción o acción insuficiente de GH⁴. Aunque la frecuencia del déficit de GH es difícil de establecer y puede variar en función de los criterios diagnósticos y origen étnico de la población en estudio, estudios recientes han estimado una prevalencia de déficit idiopático de GH de, al menos, 1/3.480 niños⁵.

Se considera que entre un 5-30% de pacientes con deficiencia de GH tienen un familiar de primer grado también afectado, lo que sugiere una causa genética. El hecho de que sólo el 20% de los casos esporádicos de deficiencia de

GH se deban a factores ambientales o a deficiencias anatómicas hipotálamo-hipofisarias detectables mediante exploración por resonancia magnética, sugiere asimismo la posibilidad de que parte de los casos esporádicos tengan igualmente una causa genética.

Se conocen al menos cuatro tipos mendelianos de deficiencia aislada de GH (DAGH)⁶. El tipo IA presenta un patrón de transmisión hereditaria autosómico recesivo y ausencia total de GH endógena. El tipo IB se transmite igualmente según un patrón autosómico recesivo con niveles endógenos de GH disminuidos, pero detectables. La deficiencia de GH tipo II es del tipo autosómico dominante y se caracteriza igualmente por niveles endógenos bajos de GH. La deficiencia tipo III se transmite ligada al cromosoma X y presenta igualmente niveles disminuidos de GH endógena.

La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH), conocida anteriormente como panhipopituitarismo, se caracteriza por presentar junto a la deficiencia de GH, déficit adicionales en alguna o algunas de las demás hormonas hipofisarias. El patrón de transmisión hereditaria es variado, incluyendo tanto el autosómico recesivo como el ligado al X.

Un déficit de GH puede igualmente aparecer asociado con alteraciones del desarrollo embriológico causadas por anomalías monogénicas o cromosomopatías. En general, anomalías en el desarrollo de la línea media que afecten el desarrollo de la hipófisis o del hipotálamo pueden generar deficiencia de GH. Otras entidades clínicas a incluir en este apartado son la ausencia aislada de la glándula hipofisaria, anencefalia, holoprosencefalia, algunos casos de displasia septo-óptica (síndrome de Morsier), el síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio leporino (EEC), anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, deleción del brazo corto del cromosoma 18 (18p-), y cromosoma 18 en anillo.

El conjunto génico de GH

El conjunto o "cluster" de los genes de la GH humana se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q23), con una extensión aproximada de 66,5 kb⁷. El conjunto de GH consiste de 5 genes consecutivos alineados en la misma orientación transcripcional. De 5' a 3' se

encuentran: el gen hipofisario de GH (*GH1*), el pseudogén 1 de somatomamotropina coriónica (*CSHP1*), el gen 1 de somatomamotropina coriónica (*CSH1*), el gen de GH placentaria (*GH2*) y el gen 2 de somatomamotropina coriónica (*CSH2*). Cada uno de los cinco genes consta de 5 exones y 4 intrones con un alto grado de homología entre sus respectivas secuencias (92-98%). El análisis de las mismas sugiere un origen único para los 5 genes. Según dicho modelo, los 5 genes se originarían a partir de un único ancestro común mediante recombinaciones homólogas desiguales que darían lugar a duplicaciones génicas. La presencia de numerosas secuencias Alu en el conjunto sugiere la posible implicación de las mismas en los procesos de recombinación que dieron lugar al actual conjunto multigénico de GH⁸.

El gen de GH1 se expresa en las células somatotropas de la hipófisis anterior y su producto más abundante es una proteína de 191 aminoácidos y 22 kDa que corresponde a la GH.

El gen de la hormona hipotalámica liberadora de hormona de crecimiento (*GHRH*)

La GHRH fue aislada y caracterizada por primera vez en tumores ectópicos productores de GHRH, permitiendo este hecho la clonación molecular de su ADNc. El gen de copia única que codifica la GHRH humana se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 20 (20q11.2)⁹. Abarca aproximadamente 10 kb y consta de 5 exones. El producto de su transcripción es un ARNm de aproximadamente 750 bases cuya traducción da lugar a una proteína de 107-108 aminoácidos. La proteína consta de un péptido señal, de los 44 aminoácidos de los que consta la GHRH madura, y de un péptido carboxiterminal de función desconocida¹⁰.

Hasta la fecha no se han descrito mutaciones asociadas al fenotipo de DAGH en el gen de GHRH de humanos u otras especies. La existencia de mutaciones en el gen de GHRH ha sido descartada de forma fehaciente en todos los casos de deficiencia aislada familiar de GH estudiados hasta la fecha¹¹. Sólo muy recientemente, Pfäffle et al¹² han identificado la presencia de una mutación puntual "missense", en heterocigosis, en el exón 4 del gen de la GHRH en miembros de una familia afectada por DAGH. La mutación implica la sustitución de un residuo de leucina por fenilalanina en el codón 75 (L75F), afectando precisamente al residuo donde se produce la ruptura de prepro-GHRH a GHRH. El análisis del patrón de segregación, sin embargo, puso de manifiesto que la mutación identificada no podía ser considerada como la causa primaria de la DAGH, aunque sí podía haber contribuido a la severidad de los síntomas.

El gen de la hormona hipotalámica inhibidora de GH (somatostatina)

El gen codificante de la somatostatina humana (SS) es de copia única y se encuentra localizado en el cromoso-

ma 3¹³. El producto de su expresión es la preprosomatostatina, una molécula de 116 aminoácidos que da origen a una prohormona, la prosomatostatina (proSS), previa separación del péptido señal. La proSS, que consta de 92 aminoácidos y tiene un peso molecular de 10,3 kDa, da origen a dos péptidos distintos, la SS-14 y a la SS-28, en todos los mamíferos estudiados hasta la fecha¹⁴. La proSS puede además, mediante vías de procesamiento alternativas, dar origen a péptidos que carecen de la secuencia SS-14 y, por lo tanto, no poseen actividad somatostatinérgica. La función de dichos péptidos, el SS-28¹⁻¹², pro SS¹⁻⁷⁶, pro SS¹⁻⁶³ y antrín, se desconoce actualmente. Igualmente, se desconoce la posible implicación del gen de SS en anomalías de crecimiento en humanos.

El gen del receptor de la hormona liberadora de GH (rGHRH)

El receptor de la GHRH pertenece a la familia de receptores de 7 dominios transmembrana acoplados a proteína G. El gen codificante del receptor de GHRH (rGHRH) ha sido clonado y caracterizado recientemente¹⁵. Su localización cromosómica se corresponde con la banda p14 del cromosoma 7 (7p14)¹⁶. La identificación de una mutación homocigota del rGHRH como la base molecular del "little mouse", un modelo animal autosómico recesivo de deficiencia aislada de GH¹⁷, sugirió la posible implicación del gen homólogo humano en algunos casos de deficiencia familiar aislada de GH. Desde entonces, se han descrito numerosas anomalías del gen de rGHRH como causa de talla baja y como la base molecular de algunos casos de deficiencia familiar de GH tipo IB¹⁸⁻²¹.

HIPOCRECIMIENTO DEBIDO A DEFICIENCIA FAMILIAR AISLADA DE GH (DAGH)

Se han descrito cuatro formas diferentes que se distinguen en función del grado del déficit de GH, del patrón de transmisión hereditaria y de la respuesta al tratamiento con GH exógena (tabla 1). Las bases moleculares son diferentes.

DAGH IA

De incidencia desconocida, es la variante más intensa. Los pacientes presentan generalmente una longitud normal o ligeramente inferior a la normal en el nacimiento y pueden presentar episodios de hipoglucemia severa durante el período neonatal. Sin embargo, su patrón de crecimiento se ve seriamente afectado a partir de los 6 meses de vida extrauterina. Los niveles circulantes de GH son indetectables, tanto en condiciones basales, como tras estimulación mediante cualquiera de los fármacos conocidos.

Se transmite según un modelo autosómico recesivo y, en la mayoría de los pacientes, consiste en una delección homocigota del gen hipofisario de GH (*GH1*). La variante más frecuente (aproximadamente en el 70% de los pacientes) consiste en una delección de 6,7 kb, si bien tam-

TABLA 1. Alteraciones genéticas de la hormona de crecimiento GH

Tipo	Patrón de transmisión	GH endógena	Gen
DAGH			
IA	AR	Ausente	<i>GH1</i> (17q22-24) → alelos inoperantes
IB	AR	Disminuida	<i>rGHRH</i> (7p14)
II	AD	Disminuida	<i>GH1</i> (17q22-24)
III	Ligado al X	Disminuida	<i>BTK</i> (Xq21.3-q22) → mutaciones en "splice sites"
DCHH			
I	AR	Disminuida	
IB	AR o AD	Ausente	<i>PIT1</i> (3p11); <i>PROPI</i> (5q); <i>LHX3</i> (9q34); <i>LHX4</i> (1q25)
II	Ligado al X	Disminuida	
A. Anomalías embriológicas			
Ausencia de hipófisis	AR (?)	Ausente	
Holoprosencefalia	AD o AR	Disminuida	<i>ZIC2</i> (13q32); <i>Sonic Hedgehog</i> (7q36); <i>SIX3</i> (2p21); <i>TGIF</i> (18p11.3)
Síndrome de Rieger's	AD	Disminuida	<i>PITX2</i> (4q25-q26); <i>RIEG2</i> (13q14)
Síndrome de EEC	AD y AR	Disminuida	<i>EEC1</i> (7q11.2-q21.3); <i>EEC2</i> ; <i>p63</i> (3q27)
Displasia septo-óptica	Esporádico o AR	Disminuida	<i>HESX1</i> (3p21.2-p21.1)
Anemia de Fanconi	AR	Disminuida	<i>FA1</i> (16q24.3); <i>FANCC</i> (9q22.3); <i>FANCD2</i> (3p22-26); <i>FANCE</i> (6p22-p21); <i>FANCF</i> (11p15); <i>FANCG</i> (9p13).
Síndrome de Bloom	AR	Disminuida	<i>BLM</i> (15q26.1)
Síndrome de Aarskog	Ligado al X	Disminuida	<i>FGD1</i> (Xp11.21)
A. Anomalías de los cromosomas sexuales			
Síndrome de Turner	Monosomía X	Disminuida	<i>SHOX*</i> (Xp22-32)
Discondriosteosis de Leri-Weill; baja estatura idiopática	AD	Disminuida	<i>SHOX</i> (Xp22-32)
Baja estatura idiopática	?	Disminuida	<i>GCY</i> (Yq12)

*Debido a la monosomía se produce haploinsuficiencia de SHOX.

DAGH: deficiencia aislada de GH; DCHH: deficiencia combinada de hormonas hipofisarias.

bién se han descrito deleciones de 7,6 kb, 7 kb y 45 kb, así como deleción doble en el *cluster* del gen de GH²².

Las diferencias en el origen geográfico de los pacientes y la heterogeneidad de los haplotipos puesta de manifiesto mediante análisis de RFLP (*restriction fragment lenght polymorphism*), sugiere que dichas deleciones representan recombinaciones independientes. Asimismo, en numerosas familias con miembros afectados por DAGH IA, se ha comprobado la existencia de consanguinidad, lo que indica que los miembros afectados heredaron dos alelos mutantes idénticos entre sí.

Además de las deleciones, se han descrito otro tipo de mutaciones del gen de GH1 (T20X, IVS4 + 1G → T, 300delAG) asociadas igualmente al pronunciado fenotipo característico de la IGHD IA y niveles indetectables de GH circulante²³. Dichas mutaciones generan en todos los casos alelos inoperantes de GH que producen proteínas truncadas cuyo destino más probable es la degradación intracelular.

DAGH IB

Se transmite de forma autosómica recesiva, y aparece asociada a niveles plasmáticos de GH bajos, pero detecta-

bles, en pruebas farmacológicas estándar. Estos pacientes suelen responder favorablemente a terapia con GH exógena. El resto de las funciones endocrinas no se distinguen de la normalidad y el fenotipo es menos acusado que en la DAGH tipo IA. Acontece, por lo general, en pacientes heterocigotos compuestos, que combinan la presencia de una deleción en un alelo con mutaciones que alteran la pauta normal de lectura en el otro, así como en homocigotos portadores de mutaciones en sitios de empalme (*splice sites*)^{24,25}. Hasta el momento, no se han encontrado mutaciones en el gen de GHRH asociadas al fenotipo descrito¹¹, aunque sí en el gen del receptor de GHRH (*rGHRH*)¹⁸⁻²¹, lo que podría contribuir a establecer la base molecular de esta patología en algunos pacientes.

DAGH II

La DAGH tipo II presenta características clínicas idénticas y criterios diagnósticos similares a los asociados al tipo IB⁶. El patrón de transmisión hereditaria es autosómico dominante, por lo que suele detectarse en uno de los progenitores y en uno o más de los hermanos. Estudios genéticos de ligamiento han indicado cosegregación de la

DAGH II con el gen de GH1 en la mayoría de las familias, excluyendo cosegregación con el gen de GHRH en todas las familias estudiadas hasta la fecha¹¹.

La alteración molecular causante de la DAGH tipo II ha sido descrita en varias familias no relacionadas entre sí. Curiosamente, en todos los pacientes afectados se ha identificado una mutación monoalélica en el intrón 3 del gen de GH1²⁶. En tres de los casos la variación consiste en la sustitución de un solo nucleótido en la secuencia 5' del "splice site" del ARNm (IVS3 + 1G → A, + 2T → C y + 6T → C)²⁷, mientras que en otras dos ocasiones la variación consistió en uno de los casos, en una simple sustitución (IVS3 + 34G → A), y en otro, en una delección de 18 pares de bases (IVS3 + 27del18) de la secuencia intrónica^{28,29}. Ambas variaciones afectan a segmentos de la secuencia ("splice enhancers")³⁰ que son críticos para el normal procesamiento del ARNm y el mantenimiento de la estructura secundaria del ARN heteronuclear.

Todas las mutaciones en el intrón 3 alteran el procesamiento postranscripcional del ARNm de la misma forma, provocando la pérdida del exón 3 del gen de GH1 en el ARNm maduro. La proteína mutante resultante es la descrita previamente como GH de 17,5 kb, carente de los aminoácidos 37-71, entre los que se incluye un residuo de cisteína. Aunque el efecto dominante negativo de estas mutaciones no se ha definido claramente todavía, es posible que la proteína mutante llegue a formar dímeros con la GH normal mediante la constitución de enlaces disulfuros entre los residuos libres de cisteína.

Nuevas mutaciones han sido identificadas recientemente por Binder et al³¹ y Deladoey et al³². En efecto, Binder et al. identificaron una mutación sin sentido ("missense") (G6191 → T) en el exón 4 del gen *GHI* que, sin afectar en este caso el "splicing" del ARNm primario, implica la sustitución de un residuo de valina por fenilalanina en el codón 110. Dicho residuo se encuentra consistentemente conservado en la secuencia de aminoácidos de GH de mamíferos y no mamíferos, y, por lo tanto, se considera probable que su sustitución pueda afectar la estructura normal de la GH. Por otra parte, Deladoey et al identificaron una transición G → A en la posición 6664 del gen *GHI*. La consecuencia de la misma es la sustitución de un residuo de Arg por His (R183H), causando una nueva forma de DAGH tipo II que se transmite según un patrón autosómico dominante. Sus estudios moleculares sugieren que la deficiencia es debida a un bloqueo de la secreción regulada de GH en las somatotropas.

DAGH III

Son muy pocos los casos descritos de familias que presenten una deficiencia aislada de GH con un patrón recesivo de transmisión hereditaria ligado al X. En todos los casos de varones afectados, la hipogammaglobulinemia es una constante^{33,34}. El tratamiento de los mismos con GH se ha visto acompañado de un incremento en los niveles de

linfocitos B, así como de los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas³⁵. El análisis genético de algunas de las familias afectadas indica que la combinación de una agammaglobulinemia ligada al X (XLA) y la deficiencia aislada de GH podrían ser debidas 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 GH³⁶. No obstante, en dos familias afectadas se ha podido demostrar la existencia de mutaciones puntuales en el gen de BTK como la única causa responsable de la inmunodeficiencia y del déficit de GH^{37,38}.

Existen probablemente otras formas de DAGH ligadas al X que podrían explicar la preponderancia de varones afectados por DAGH con respecto a las mujeres. De hecho, se conoce la existencia de distintos *loci* en el cromosoma X que participan en la regulación de GH y de pacientes que presentan una DAGH asociada con anomalías en distintas regiones del cromosoma X. Dichas anomalías incluyen una delección intersticial del *locus* Xp22.3 y una duplicación de Xq13.3-q21.2^{36,39}.

HIPOCRECIMIENTO DEBIDO A DEFICIENCIA COMBINADA DE HORMONAS HIPOFISARIAS (DCHH)

La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, anteriormente conocida como panhipotuitarismo, se caracteriza por la existencia de deficiencias adicionales a la de GH en alguna o algunas de las demás hormonas antehipofisarias (TSH, ACTH, FSH y LH). Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, también se han identificado familias afectadas con patrones de transmisión hereditaria autosómico recesivo (tipo I) y ligado al X (tipo II)⁶.

Alguno de los casos del tipo autosómico recesivo presentan alteraciones anatómicas de la silla turca que pueden consistir tanto en reducciones como en ensanchamientos de la misma. El grado en que las distintas hormonas hipofisarias se ven afectadas es un factor significativamente variable tanto intra- como interfamiliar. Los *loci* responsables de algunos de los casos conocidos de esta enfermedad hereditaria se han podido establecer gracias a la existencia y caracterización de modelos animales de la enfermedad (en ratones) causada por mutaciones naturales.

PIT-1

La activación específica de los genes de GH, prolactina y b-TSH requiere la presencia del factor de transcripción Pit-1^{40,41}. También conocido como GHF-1, Pit-1 es una proteína de 33 kDa que contiene dos dominios específicos: el dominio específico de POU y el homeodominio de POU. El gen humano de Pit-1 (*PIT-1*) está localizado en el cromosoma 3p11⁴² y consta de 6 exones y 5 intrones.

La identificación de mutaciones en el gen *Pit-1* de los ratones enanos "Snell" y "Jackson" despertó el interés por el estudio de la participación de dicho gen en ciertas patologías del crecimiento humano. Los ratones enanos "Snell" y

"Jackson" presentan un fenotipo autosómico recesivo asociado a un déficit específico de GH, prolactina y, ocasionalmente, de TSH, sin alteraciones en las demás funciones hipofisarias. El fenotipo de estas dos cepas de ratón se debe a mutaciones en el *locus* de *Pit-1*. La similitud del fenotipo del ratón enano con algunas formas de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias en humanos impulsó el análisis del gen homólogo en los pacientes afectados. Como resultado de dichos análisis se han descrito diferentes mutaciones del gen humano de *PIT1* con un fenotipo caracterizado en casi todos los casos conocidos por una deficiencia combinada de GH, prolactina y TSH.

La producción de una forma truncada de la proteína debida a la mutación R172X, aparece asociada a un fenotipo grave, caracterizado por una deficiencia predominante de TSH y cretinismo congénito⁴³⁻⁴⁵. Una mutación "missense" en el dominio específico de POU, la R158P, en homocigosis o en heterocigosis, en combinación con un alelo no funcional, tiene como consecuencia la ausencia de secreción de GH y prolactina junto con una deficiencia de TSH, sin que el tamaño de la hipófisis se vea afectado⁴³. Finalmente, en un paciente con enanismo debido a panhipopituitarismo, se ha descrito una mutación "missense" heterocigota *de novo*⁴⁶ en el dominio POU del gen de *PIT-1*. Dicha mutación se localiza en dirección 3' con respecto al dominio de unión a ADN (R271W) y, curiosamente, la proteína mutante parece tener un efecto dominante negativo, impidiendo también la unión al ADN de la proteína nativa. Sin embargo, la presencia de la misma mutación en miembros no afectados de una familia japonesa, ha cuestionado el significado biológico del efecto dominante negativo previamente observado⁴⁷. Aunque inicialmente se describieron árboles genealógicos con un patrón de transmisión hereditaria autosómico recesivo, posteriormente se han detectado igualmente patrones de transmisión del tipo autosómico dominante⁴⁸.

PROP-1

El ratón enano de "Ames", con un fenotipo similar al del enano "Snell" pero no alélico, contribuyó a la identificación de otro *locus* implicado en el hipocrecimiento. La caracterización y localización del gen de PROP-1 en el ratón por parte de Sornson et al, en 1996⁴⁹, llevó a la caracterización del ortólogo humano en el brazo largo del cromosoma 5 (5q). Aunque su relación con patologías humanas del crecimiento se conoce desde hace relativamente poco tiempo^{49,50}, recientemente se han encontrado numerosas mutaciones del gen de PROP-1 que dan lugar a proteínas no funcionales en pacientes con deficiencias combinadas de GH, TSH, prolactina, FSH y LH⁵¹. Las variantes alélicas descritas hasta la fecha incluyen 2 monosustituciones de los aminoácidos R120C y F117I⁵¹, y una delección de 2 pb en el exón 2 (301delAG) que genera un error de lectura ("frame shift") del codón 101, con un codón de finalización prematuro en 109⁵¹. Más recientemente, Cogan et al⁵² ana-

lizaron 10 casos familiares y 21 casos esporádicos de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Demostraron que entre los casos familiares estudiados, 6 presentaban la mutación 301delAG, 5 en homocigosis y uno en heterocigosis, mientras que entre los 21 casos esporádicos estudiados, la misma mutación se localizó en tres casos, dos en homocigosis y uno en heterocigosis en combinación con otra mutación⁵². Por lo tanto, la mutación 301delAG podría ser la causa más frecuente de la deficiencia combinada familiar de hormonas hipofisarias. En este sentido, un estudio muy reciente ha puesto de manifiesto que alteraciones del gen de PROP-1 son la causa genética más frecuente asociada a la DCHH⁵³.

El gen del factor de transcripción hipofisario LHX3

LHX3 codifica una proteína homeodominio del tipo LIM. Su estructura genómica y localización cromosómica han sido descritas recientemente⁵⁴. La transcripción del gen de *LHX3*, que tiene una longitud de 8,7 kb y consta de siete exones y seis intrones, da origen a dos isoformas diferentes con modificaciones en sus aminoácidos terminales, ambas incluyendo el dominio LIM más un homeodominio. Recientemente, Netchine et al⁵⁵ identificaron la primera mutación descrita en el gen humano de *LHX3*. La anomalía genética descrita en su trabajo define un nuevo síndrome que se caracteriza por una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (GH, TSH, PRL, FSH y LH) y que se transmite según un patrón autosómico recesivo.

Al igual que se ha descrito en pacientes con mutaciones en el gen PROP-1, los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol son normales. Hasta la fecha se han descrito solamente 4 pacientes de dos familias consanguíneas. Los afectados son dos mujeres y un varón, en una de las familias, y un varón en la otra familia. Además de las deficiencias hormonales mencionadas, dichos pacientes presentan una severa limitación de la rotación de la columna cervical (cuello rígido), sin que se hayan detectado malformaciones en las vértebras cervicales. Mediante resonancia nuclear craneal se detectó en dos pacientes hipoplasia hipofisaria, mientras que, por el contrario, en un tercer paciente, se detectó un incremento de la hipófisis anterior similar al observado en algunos pacientes con mutaciones en el gen de PROP-1.

Las mutaciones en el gen de *LHX3* hasta ahora descritas consisten en: a) transición homocigota de A a G en el codón 116 del exón 3 en tres pacientes, que tiene como consecuencia el cambio de un residuo de tirosina por cisteína, y b) delección homocigota de 23 pb, incluyendo las últimas tres bases del exón 3 (codones 156 y 157). Estudios funcionales⁵⁶ han analizado las consecuencias moleculares de dichas mutaciones demostrando que la sustitución del residuo de tirosina por cisteína inhibe la capacidad de *LHX3* de inducir la transcripción de determinados genes diana en la glándula hipofisaria, sin afectar la unión a ADN y su interacción con otras proteínas como Pit-1 y NLI. Por otro

lado, la delección homocigota da lugar a una proteína truncada que carece del homeodominio de unión al ADN y que, por lo tanto, es igualmente incapaz de inducir la transcripción de genes diana en la hipófisis. En el ratón el fenotipo es más severo, cursando con deficiencia de células corticotropas, aplasia hipofisaria y muerte perinatal por causas desconocidas⁵⁷.

El gen del factor de transcripción hipofisario *LHX4*

LHX4 es otro miembro de la familia de proteínas homeodominio del tipo LIM. En el ratón se ha podido demostrar que *LHX4* interviene en la regulación del desarrollo temprano de la glándula hipofisaria, por lo que representa una diana que podría estar potencialmente implicada en la patogénesis de la DCHH. Muy recientemente, Machinis et al⁵⁸ han aislado el ortólogo humano de *LHX4* y han descrito un defecto molecular del mismo en heterocigosis en todos los miembros afectados de una numerosa familia aquejada por DCHH. El fenotipo se caracteriza por la presencia de talla baja, junto con alteraciones en la glándula pituitaria y cerebelo asociadas a anomalías de la silla turca. El patrón de segregación del fenotipo es penetrante y dominante a lo largo de cuatro generaciones, lo que sugiere que este factor de transcripción juega un papel clave en la organogénesis y función de la glándula hipofisaria humana.

Otros genes

La exclusión de la existencia de mutaciones en los *loci* hasta ahora identificados implica en algunos casos de DCHH conocidos, la posibilidad de que existan otros genes implicados, hasta ahora no identificados, cuya expresión sea necesaria para la producción y secreción de GH.

Otros genes que expresan factores de transcripción implicados en el desarrollo de la glándula hipofisaria, tales como *RPX* ("anterior restricted homeobox protein gene"), *PITX1* ("Paired-like homeodomain transcription factor 1") y *PITX2* ("Paired-like homeodomain transcription factor 2"), representan potenciales candidatos funcionales sobre los que se investiga activamente.

HIPOCRECIMIENTO DEBIDO A ALTERACIONES EMBRIOLÓGICAS

Entre el amplio número de alteraciones embriológicas y síndromes genéticos que aparecen asociados con déficit de GH, sólo se conocen las causas moleculares subyacentes en algunos de ellos.

Holoprosencefalia

Es una malformación de la línea media que aparece asociada frecuentemente con la presencia de labio leporino y alteraciones del desarrollo del tracto olfatorio, microftalmía, y ciclopía, así como acompañada de déficit psicológicos y disfunciones hipotalámicas de distinto grado. Puede cursar también con una deficiencia aislada de GH o combinada de hormonas hipofisarias. La mayoría son ca-

sos esporádicos o debidos a cromosopatías (trisomía 13, 13q-, 18p-, 7q-), pero un 30% de los casos se transmiten hereditariamente según un patrón autosómico dominante o recesivo.

Estudios recientes han demostrado que mutaciones identificadas en genes que codifican proteínas señalizadoras de la migración neuronal, tales como *ZIC2* en 13q32⁵⁹, y *Sonic Hedgehog* en 7q36^{60,61}, son responsables de dos tipos de holoprosencefalia. Al menos dos genes adicionales aparecen implicados en esta patología, el *SIX3*, localizado en el cromosoma 2p21, codifica un factor de transcripción humano esencial para el desarrollo del ojo, y el *TGIF* ("transforming growth interacting factor") en 18p11.3⁶².

Síndrome de Rieger

Se caracteriza por una displasia del iris, hipodontia, atrofia óptica y deficiencia ocasional de GH⁶³. Su patrón de transmisión hereditaria es autosómico dominante con expresión variable. Es un síndrome heterogéneo en el que al menos dos loci aparecen implicados: el gen de *PITX2*, localizado en 4q25⁶⁴, y el *RIEG2* (13q14)⁶⁵, cuya identidad se desconoce con exactitud. *PITX2* parece desempeñar una función relevante en el desarrollo de numerosos órganos, además de participar en la determinación de la asimetría bilateral.

Displasia septoóptica o síndrome de Morsier

Se caracteriza por una hipoplasia del nervio óptico que puede aparecer acompañada por anomalías del septum pellucidum y del cuerpo calloso. El grado de deficiencia hipofisaria es variable, pudiendo presentarse tanto con un déficit aislado de GH como con situaciones de panhipopituitarismo. La mitad de los pacientes presenta, además, diabetes insípida. La alteración parece radicar en el hipotálamo. El síndrome de Morsier es casi siempre esporádico, si bien algunos casos sugieren un modo de transmisión hereditaria autosómico recesivo. Recientemente, se ha sugerido que una mutación en el gen *HESX1* podría ser la causa molecular en algunos de estos pacientes^{66,67}.

Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio leporino

También conocido como síndrome EEC. Según se ha podido demostrar, puede transmitirse tanto de forma autosómica dominante (*EEC1* [7q11.2-q21.3]) como recesiva (*EEC2*)^{68,69}. El cuadro clínico se indica en la denominación del síndrome y en algunos pacientes puede aparecer asociado a un déficit de GH y ausencia del *septum pellucidum*. Muy recientemente, Van Bokhoven et al (2001) identificaron mutaciones en el gen de p63 en 40 de un total de 43 individuos afectados por EEC⁷⁰. El gen p63 es un homólogo del supresor tumoral p53. En humanos se expresa en el epitelio basal escamoso y puede codificar formas tanto transactivantes como dominantes inhibitorias. Con la excepción de una mutación que provoca un error de lectura

en el exón 13, todas las mutaciones identificadas son mutaciones "missense" que afectan a los codones 204, 227, 279, 280 y 304 de la proteína. El alto índice de detección en pacientes afectados (40/43), junto con la consistencia de las mutaciones detectadas en lo que se refiere al dominio de la proteína afectado por las mismas, sugieren que las mutaciones en el gen de p63 son responsables del fenotipo asociado a EEC⁷⁰.

Anemia de Fanconi

Se transmite de forma autosómica recesiva y se caracteriza por la presencia de anemia, leucopenia, trombocitopenia, hiperpigmentación de la piel, anomalías del pulgar y malformaciones renales y cardíacas. En un estudio publicado recientemente por Wajnrajch et al se detectaron anomalías endocrinas en un 81 % de los pacientes afectados⁷¹. Entre estas se incluyen talla baja, deficiencia de GH, hipotiroidismo, intolerancia a glucosa, hiperinsulinemia, y/o diabetes mellitus. En el mismo estudio, en un 44 % de los pacientes se detectó una respuesta subnormal a GH, y en un 36 %, un hipotiroidismo manifiesto o compensado. Curiosamente, el 100 % de los pacientes estudiados presentaba anomalías en el patrón nocturno de secreción espontánea de GH. El mecanismo molecular responsable de estas alteraciones se desconoce por el momento.

La anemia de Fanconi se clasifica en 8 grupos diferentes en función del complemento celular (A-H) asociado⁷². Probablemente la anomalía genética presente en cada uno de los grupos es específica y diferente para cada uno de ellos⁷³. El gen afectado ha sido identificado en los grupos A, C, D2, E, F y G⁷⁴⁻⁷⁷ y se sabe que todas las proteínas afectadas intervienen en la misma cascada señalizadora. El espectro de mutaciones caracterizadas hasta el momento en el grupo G, el más estudiado, es muy heterogéneo, incluyendo mutaciones sin sentido, "missense", y mutaciones que afectan los puntos de conexión ("splice site mutations"). No obstante, el espectro de dichas mutaciones sugiere la existencia de un dominio carboxiterminal en la FANCG que parece ser imprescindible para la complementación de las células FA-G y para el correcto ensamblaje del complejo proteico formado por FANCA/FANCG/FANCC. Asimismo, se sabe que el gen implicado en el grupo D (FANCD) está localizado en el cromosoma 3 (3p22-26)⁷⁸.

Síndrome de Bloom

Se transmite de forma autosómica recesiva y se caracteriza por un crecimiento armónico pre- y posnatal deficiente. Cursa con exantema telangiectásico facial, hipersensibilidad a la luz, hipo e hiperpigmentación de la piel y predisposición a malignidad. Aunque el gen responsable, BLM, ha sido localizado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q26.1) mediante clonación posicional⁷⁹, el mecanismo responsable de la deficiencia de GH está aún por aclarar.

Síndrome de Aarskog (displasia faciogenital)

Talla baja, hipertelorismo y anomalías del escroto, junto con macrocefalia y anomalías faciales y esqueléticas son las principales características de este síndrome que presenta un patrón de transmisión hereditario ligado al X. Parece ser causado por mutaciones en el gen FGD1 ("faciogenital dysplasia") (Xp11.21), codificante de una proteína mediadora de la traducción de señales importantes para el crecimiento durante el desarrollo⁸⁰. Estudios recientes⁸¹ sobre los patrones de expresión de FGD1 realizados en ratón, han demostrado que FGD1 se expresa prevalentemente en tejido esquelético, más concretamente en el pericondrio, condrocitos y fibroblastos de la cápsula articular. La inducción de la expresión de FGD1 es coincidente en el tiempo con el comienzo de la osificación, lo que sugiere que dicho gen desempeña un papel importante en el proceso de osificación y formación de los huesos.

HIPOCRECIMIENTO DEBIDO A RESISTENCIA GENÉTICA A LA HORMONA DE CRECIMIENTO

En el año 1966 Laron et al publicaron tres hermanos con las típicas características clínicas y bioquímicas de deficiencia de GH y que, sin embargo, presentaban niveles circulantes de GH extremadamente elevados⁸². En los años sucesivos los mismos autores diagnosticaron a 22 pacientes con un cuadro clínico similar. Dichos pacientes eran de origen étnico judío oriental⁸³.

El diagnóstico de resistencia a la GH se establece cuando existen niveles elevados de GH endógena y la administración exógena de GH es incapaz de incrementar los niveles plasmáticos de IGF-I^{84,85}.

En 1984 se pudo demostrar que la resistencia a GH se debía a la existencia de modificaciones en el receptor de GH⁸⁶. La posterior clonación⁸⁷ y caracterización⁸⁸ del gen codificante del receptor de GH, junto con el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular, han permitido la identificación de una serie de anomalías moleculares en este gen. En el año 1993 se establecieron por consenso normas para la nomenclatura, así como criterios taxonómicos para la clasificación del síndrome de resistencia o insensibilidad a GH⁸⁹. Las denominaciones más frecuentes son las de síndrome de Laron, síndrome de resistencia primaria a GH, o insensibilidad primaria a GH, para de esta forma diferenciarlas claramente de los síndromes de resistencia secundaria a GH.

Hasta la fecha, cientos de pacientes han sido diagnosticados. El análisis genético ha demostrado un patrón de transmisión hereditaria autosómico recesivo⁹⁰. Una lista más detallada se puede encontrar en revisiones más recientes⁹¹. El cuadro clínico de los pacientes es similar al de los afectados por la deficiencia aislada de GH. El cabello es escaso, y una cabeza que aparenta ser demasiado grande debido a la falta de desarrollo de los huesos faciales así como acromicria. No obstante, el diámetro craneal es inferior al normal⁹². El conjunto resultante es característico

con frente abombada, nariz aplanada, y mentón pequeño. En el caso de no recibir tratamiento, hecho que ocurre en la mayoría de estos pacientes, la talla adulta suele estar entre los 119 y 142 cm en varones y 108 y 136 cm en mujeres⁹³.

El gen del receptor de GH se localiza en el brazo corto del cromosoma 5 (p13-p12)⁹⁴. Consta de 9 exones y tiene una extensión de 87 kb. El receptor consta de 620 aminoácidos y de una secuencia señal de 18 aminoácidos. Los exones 2 al 7 codifican el dominio extracelular de 246 aminoácidos. El exón 8 corresponde al dominio transmembrana de 24 aminoácidos. Por último, los exones 9 y 10 corresponden al dominio intracelular que consta de 350 aminoácidos.

El receptor de GH pertenece a la superfamilia de receptores de citocinas que, a diferencia de los receptores de insulina, no poseen actividad tirosín-kinasa. Sin embargo, están íntimamente asociados con proteínas quinasas codificadas por otros genes. En el caso del receptor de GH, la quinasa implicada es la Janus 2 (JAK2). La unión del receptor de GH tiene como consecuencia la autofosforilación de JAK2 y la fosforilación del receptor de GH, previa asociación de JAK2 con el mismo⁹⁵.

La cascada de señalización intracelular incluye la activación de la MAPK ("mitogen activating protein kinase") y de factores de transcripción latentes conocidos como proteínas STAT ("signal transducers and transcription activators")⁹⁶. Al final de la cascada de señalización se produce la modulación de la transcripción de genes específicos, tales como los que codifican para IGF-I e IGFBP-3, entre otros^{97,98}.

Forma clásica de resistencia a GH del tipo 1

La forma clásica de resistencia a GH, tipo 1a, se debe a una mutación en el gen del receptor de GH. Hasta la fecha, se han descrito numerosas mutaciones de distintos tipos ("nonsense", "frameshift", y "splicing site") que afectan tanto a secuencias exónicas como intrónicas⁸²⁻¹¹⁷ (tabla 2). La mayoría de las anomalías se localizan en el dominio extracelular del receptor (exones 3 al 7 e intrones 3 al 7) y tienen como consecuencia una carencia total de GHBP circulante^{118,119}. Hay relativamente pocos casos descritos de anomalías localizadas en el dominio transmembrana (exón 8)^{108,120} o intracelular (exón 10)¹¹⁰.

La evidencia de bajos niveles séricos de GHBP en familias de pacientes afectados por el síndrome de Laron ha contribuido a identificar a portadores heterocigotos de anomalías en el dominio extracelular del receptor de GH^{120,121}. Por el contrario, niveles normales o elevados de GHBP en pacientes con el síndrome de Laron sugieren la existencia de anomalías en el dominio transmembrana o intracelular, o bien un defecto molecular posreceptor (síndrome de Laron tipo b o tipo c).

La existencia de manifestaciones patológicas en portadores heterocigotos de anomalías en el gen del receptor de

GH es aún controvertida. Laron et al¹²² y Rosenbloom et al¹²³, tras el estudio de un numeroso grupo de pacientes afectados por el síndrome de Laron, establecieron que sólo un número muy bajo de portadores heterocigotos presentaban una estatura inferior al tercer percentil. Sin embargo, datos publicados por Attie et al¹²⁴ y Goddard et al¹²⁵ sugieren que los portadores heterocigotos de mutaciones en el dominio extracelular del receptor de GH son individuos de estatura baja.

Anomalías posreceptor de GH

La primera familia con este tipo de anomalía fue descrita en el año 1993. El test de estimulación por IGF-I no produjo respuesta a pesar de existir una elevación de IGBP-3¹²², lo que demostraba que la vía de señalización para IGBP-3 no estaba afectada. Se desconoce por el momento la causa primaria de esta anomalía.

Anomalías en el gen de IGF-I

Recientemente, Woods et al¹²⁶ describieron el caso clínico de un varón hijo de padres consanguíneos de estatura extremadamente baja, que presentaba una delección homocigota de los exones 4 y 5 del gen de IGF-I. El paciente mostraba un acusado retraso mental, perímetro craneal pequeño, acromicria, hipogonadismo, sordera neurosensorial bilateral, retraso en el desarrollo motriz, hipoglucemia durante la infancia, niveles altos de GH en suero (94 ng/ml) y niveles séricos bajos de IGF-I, insensibles a la administración exógena de GH.

Pigmeos

Los pigmeos parecen tener un número disminuido de receptores de GH, lo que se considera la causa primaria del fenotipo. En una revisión reciente, Merimee y Laron¹²⁷ concluyen que la talla baja de los pigmeos africanos se debe principalmente, y muy probablemente exclusivamente, a una deficiencia de IGF-I como consecuencia de la reducción en el número de receptores de GH. Dado que los pacientes con el síndrome de Laron presentan estatura y concentraciones de IGF-I inferiores a los pigmeos, se especula con que los pigmeos puedan presentar una anomalía genética diferente y menos compleja. El conjunto de alteraciones metabólicas es consistente con una disminución del número de receptores de GH asociado a un descenso de los niveles circulantes de GHBP, lo que sugiere la posible existencia de anomalías en el dominio externo del receptor de GH.

Resistencia a IGF-I

El número de casos descritos hasta el momento es muy escaso. Bierich et al¹²⁸ publicaron un paciente, varón, con un retraso acusado del crecimiento y niveles elevados de IGF-I. Momi et al¹²⁹ describieron un fenotipo similar en una niña años después. Sin embargo, la base molecular no ha podido ser esclarecida.

TABLA 2. Mutaciones del gen del receptor de GH identificadas en pacientes con el síndrome de Laron

	Anomalia en la proteína	Cambio de nucleótido	Exón implicado/cambio en el ARNm	Dominio	Referencia
Delección	<i>Del23-46, 67FS72X</i>	del-exones 3,5,6	Exones 3-5-6	EC	88
Mutaciones sin sentido	<i>C56X</i>	C → A en 168	4	EC	100
	<i>R61X</i>	C → T en 181	4	EC	100
	<i>R235X</i>	C → T en 703	7	EC	103
	<i>E201X</i>	G → T en 601	6	EC	102
	<i>Q83X</i>	C → T en 247	4	EC	101
	<i>W98X</i>	G → A en 294	5	EC	101
	<i>W157X</i>	G → A en 525	6	EC	101
	<i>E242X</i>	G → T en 724	7	EC	113
Mutaciones por error de lectura	<i>247F259XS</i>	delAT en 743-744	7	EC	105
	<i>64FS70X</i>	delITT en 191-192	4	EC	105
	<i>38FS48X</i>	delITT en 116-117	4	EC	104
	<i>54FS79X</i>	delC en 162	4	EC	101
	<i>247FS248X</i>	delT en 744	7	EC	101
	<i>327FS348X</i>	delC en 981	10/no ARNm	IC	113
Mutaciones en el punto de conexión	<i>del199-206</i>	A → G en 594	6/E198Splice	EC	106
	<i>206FS214X</i>	G → T en IVS6-1	Exón 7 suprimido	EC	105
	<i>45FS86X</i>	G → A en IVS4 + 1	Exón 4 suprimido	EC	103
	<i>146FS164X</i>	G → C en IVS5-1	Exón 6 suprimido	EC	103
	<i>261FS266X</i>	G → C en 875	Exón 8 suprimido	TM/IC	108
	<i>292FS296X*</i>	G → C en IVS8-1	Exón 9 suprimido	IC	111
	<i>del241-261</i>	C → T en 723	7/G236Splice	EC	117
	<i>261FS266X</i>	G → T en IVS7-1	Exón 8 suprimido	TM/IC	107
	<i>del24-47, D48S</i>	G → A en IVS2 + 1	Exón 2 suprimido	EC	101
	<i>206FS214X</i>	C → T en 723	Exón 7 suprimido	EC	101
	<i>292FS296X*</i>	G → A en IVS9 + 1	Exón 9 suprimido	IC	112
	Mutaciones missense	<i>F114S</i>	T → C en 341	5	EC
<i>R89K</i>		G → A en 266	4	EC	103
<i>R179C</i>		C → T en 535	6	EC	103
<i>R229G</i>		C → G en 685	7	EC	103
<i>V162D</i>		T → A en 485	6	EC	103
<i>V143A</i>		T → C en 428	5	EC	103
<i>C422F**</i>		C → T en 1362	10	IC	110
<i>P561T**</i>		C → A en 1778	10	IC	110
<i>D170H</i>		G → C en 508	6	EC	109
<i>E62L</i>		G → A en 184	4	EC	114
<i>C56S</i>		T → A en 166	4	EC	101
<i>S58L</i>		C → T en 173	4	EC	101
<i>W68R</i>		T → C en 202	4	EC	101
<i>V162I***</i>		G → A en 484	6	EC	115
<i>P149Q</i>		C → A en 446	6	EC	116
<i>I171T</i>		T → C en 512	6	EC	116
<i>Q172P</i>		A → C en 515	6	EC	116
<i>V173G</i>		T → G en 518	6	EC	116

La numeración de los aminoácidos y nucleótidos en función de referencias X0652 y NM_000163 del Genbank.

EC: extracelular; TM: transmembrana; IC: intracelular; IVS: *intervening sequence* = intron.

*Efecto negativo dominante. Fenotipo Laron en heterocigotos.

**Estas dos mutaciones fueron identificadas en el mismo alelo del rGH. C422F es probablemente un polimorfismo¹¹².

***Asociadas con baja estatura (sin fenotipo Laron) en heterocigotos.

HIPOCRECIMIENTO DEBIDO A ANOMALÍAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Existen al menos 8 genes localizados en la región pseudoautosómica (*PAR1*) del brazo corto de los cromosomas sexuales^{130,131}. La región *PAR1* tiene una extensión de 2.500 kb y su secuencia en los cromosomas X e Y es homóloga en un 99%. La asociación entre un fenotipo de ta-

lla baja y la presencia de deleciones en el brazo corto de los cromosomas X o Y, sugiere la presencia de un gen regulador de la estatura en la porción distal de 700 kb de *PAR1*. El gen *SHOX* (*short stature homeobox-containing gene*) ha sido clonado y aislado a partir de los 170 kb que constituyen la región crítica de *PAR1*¹³¹. *SHOX* codifica dos proteínas de 292 y 225 aminoácidos, respectivamente. En

36 pacientes con talla baja y que presentan reorganizaciones en Xp22 o Yp11.3, se ha podido comprobar que *SHOX* no se expresa correctamente. Rao et al¹³², hallaron una mutación "nonsense" en el gen *SHOX* de 91 pacientes con talla baja idiopática, sin ninguna otra sintomatología aparente. La misma mutación fue descrita en otros cuatro miembros de la misma familia, completando un total de tres generaciones afectadas por la talla baja idiopática. La causa de la talla baja en el síndrome de Turner podría tener su origen, al menos en parte, en la pérdida del gen *SHOX*, como consecuencia de la ausencia de un cromosoma X.

Asimismo, la identificación de pacientes con talla baja y deleción del brazo largo del cromosoma Y (46, XY, Yq-) habla en favor de la posible presencia en dicho brazo de uno o más genes reguladores del crecimiento. Las correlaciones clínico-moleculares observadas en pacientes varones con deleciones parciales de Yq han permitido la localización de un gen llamado GCY (*growth control in the Y*, también conocido como: *growth specific gene in the Y chromosome*) en Yq, próximo al centrómero¹³³⁻¹³⁵.

El estudio molecular de la translocación cromosómica (X;Y [46,X,der(X)t(X;Y)(p22.3;q11.2)]) en una mujer con estatura normal que presentaba una deleción en la región pseudoautosómica (Xp22.3), sugiere que el gen GCY en Yq puede, al menos parcialmente, compensar el déficit de crecimiento causado por la ausencia del gen *SHOX*¹³⁶.

La presencia adicional de otros genes moduladores del crecimiento en los cromosomas sexuales se considera muy probable, por lo que la actividad investigadora en esta línea de trabajo es por el momento muy activa.

HIPOCRECIMIENTO POR CAUSAS DE ORIGEN PRENATAL

Las causas de retraso en el crecimiento intrauterino son multifactoriales y muy complejas, incluyendo defectos nutritivos, exposición a agentes tóxicos, deficiencias placentarias, anomalías cromosómicas y otras alteraciones genéticas.

El hipocrecimiento primordial constituye un retraso en el crecimiento de origen prenatal que continúa durante el período posnatal. Se subdivide en dos grandes grupos en función de si aparece o no asociado a microcefalia. Una forma específica de hipocrecimiento primordial no asociado a microcefalia es el síndrome de Silver-Russel. Presenta un fenotipo cráneo-facial característico, con rostro triangular, orejas prominentes, posible asimetría de las extremidades y clinodactilia del quinto dedo. La causa del síndrome es presumiblemente heterogénea y la mayoría de los casos conocidos se deben, probablemente, a mutaciones dominantes *de novo*. Se ha postulado la posible participación de un *locus* localizado en 17q25 debido a la recurrencia de anomalías en dicho cromosoma¹³⁷. Sin embargo, el primer indicio sólido sobre la base molecular del síndrome de Silver-Russel se obtuvo a partir de la ob-

servación de una disomía materna uniparental del cromosoma 7 en un paciente con una mutación homocigota que produce fibrosis quística, para la que la madre era exclusivamente portadora¹³⁸. Dicho paciente, al igual que otros descritos posteriormente, presentaba un retraso del crecimiento intrauterino y crecimiento posnatal que no podía justificarse por la fibrosis quística. La disomía materna uniparental del cromosoma 7 ha sido confirmada posteriormente en un 10% de los pacientes con hipocrecimiento primordial del tipo asociado al síndrome de Silver-Russel¹³⁹. Por lo tanto, dichas observaciones indican la existencia en el cromosoma 7 de uno o más genes que actúan como reguladores del crecimiento y que pueden sufrir impronta gamética. Podría tratarse tanto de genes estimulantes del crecimiento expresados exclusivamente por el cromosoma paterno, como de genes inhibidores del crecimiento, expresados exclusivamente por el cromosoma materno. La observación de un caso familiar de síndrome de Silver-Russel en donde, tanto la madre como la hija presentaban una duplicación en tándem en la región 7p13-p11.2, ha permitido acotar la región crítica del cromosoma 7 a un segmento que incluye los genes de *IGFBP1*, *IGFBP3* y de *GRB10* (*growth factor receptor binding protein 10*)¹⁴⁰.

La caracterización molecular de un segundo paciente, descrito posteriormente, con una duplicación similar, demostró que los genes mencionados anteriormente se encontraban de hecho englobados en la región afectada y que la región duplicada era de origen materno¹⁴¹. Por consiguiente, es muy probable la existencia en dicha región del cromosoma 7 de uno o más genes inhibidores del crecimiento que son expresados exclusivamente por el cromosoma materno. Un incremento en la expresión de éste(os) gen(es) causado por una disomía uniparental materna o bien por duplicaciones maternas de la región crítica, causaría un retraso del crecimiento. El gen de *GRB10* es un candidato óptimo por diferentes razones: 1) se encuentra englobado dentro de la región crítica afectada por las duplicaciones; 2) el gen homólogo del ratón (*meg1/Grb10*, cromosoma 11) se expresa exclusivamente por el cromosoma materno, y 3) está probablemente implicado en los defectos del crecimiento observados en ratones con duplicaciones del cromosoma 11 y deficiencia recíproca¹⁴².

La función conocida de la proteína *GRB10* habla en favor de un papel regulador del crecimiento para la misma. La unión de la *GRB10* al receptor de insulina y al receptor de IGF tipo 1 (*IGFR1*) mediante un dominio SH2, inhibe la actividad tirosina kinasa asociada al receptor y, a su vez, implicada en las acciones promotoras del crecimiento de la insulina, IGF-I e IGF-II¹⁴³.

CONSIDERACIONES FINALES

En resumen, el hipocrecimiento armónico con base genética puede ser debido a una deficiencia de GH, aislada

o combinada con deficiencia(s) adicionales de otras hormonas hipofisarias causadas por defectos en genes codificantes de factores de transcripción hipofisarios; a una resistencia a la acción de la misma, por anomalías del receptor de GH o por anomalías posreceptor que pueden incluir: *a*) anomalías del gen de IGF-I, resultantes en deficiencia de IGF-I, o *b*) resistencia a la acción de IGF-I, bien por anomalías en el receptor de IGF-I, o por otras alteraciones genéticas todavía por identificar que afecten de forma indirecta a la regulación del eje de señalización de GH-IGF-I.

Existen, además, genes reguladores del crecimiento que son dependientes de la dosis y que presentan sistemas de control por impronta gamética, cuyo defecto puede generar trastornos del crecimiento de origen prenatal por haploinsuficiencia. Asimismo, se han identificado genes reguladores del crecimiento en los cromosomas sexuales, cuyos mecanismos de acción y función específica están todavía por determinar.

La prevalencia de los defectos genéticos en el eje GH-IGF-I, tanto en la deficiencia aislada o combinada de GH, como en la resistencia a GH y/o IGF-1, empieza a descifrarse gracias a los avances en las técnicas moleculares en los últimos años. Los resultados de un estudio reciente⁵³, detectaron una prevalencia alta de defectos genéticos (19,5%) en una cohorte de 140 pacientes de origen étnico-geográfico diferente, afectados de DAGH o DCHH. El porcentaje de pacientes en los que se identificaron mutaciones conocidas fue del 31% para aquellos afectados por DCHH y del 10,5% para los afectados por DAGH.

La posibilidad de poder efectuar un diagnóstico genético en los casos de hipocrecimiento armónico prenatal y/o posnatal debidos a alteraciones monogénicas, supone una ayuda considerable para el clínico, permitiéndole no sólo documentar el caso, sino, además, predecir el curso clínico de la enfermedad, proporcionándole información precoz sobre la(s) deficiencia(s) hormonal(es) presente(s). Este hecho es de particular relevancia en los pacientes afectados de deficiencias combinadas de hormonas antehipofisarias, que pueden aparecer secuencialmente durante la infancia y la pubertad, posibilitando, finalmente, un consejo genético apropiado, tanto al paciente como a sus familiares.

BIBLIOGRAFÍA

- Salmon WD, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor that stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 1957; 49: 825-828.
- Ohlsson C, Isgaard, Törnell J, Nilsson A, Isaksson OGP, Lindahl A. Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Acta Paediatr Scand* 1993; 82 (Suppl 391): 33-40.
- Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OGP, Andreassen TT, Sootweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998; 19: 55-79.
- Argente J, Pérez-Jurado LA, Sotos JF. Molecular basis of pathological growth. *J Endocrine Genetics* 2000; 1: 179-210.
- 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.
- Phillips III JA. Inherited defects in growth hormone synthesis and action. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 6.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1989; 1965-1983.
- Chen EY, Liao YC, Smith DH, Barrera-Saldana HA, Gelinas RE, Seeburg PH. The human growth hormone locus: Nucleotide sequence, biology and evolution. *Genomics* 1989; 4: 479-497.
- Hirt H, Kimelman J, Birnbaum MJ, Chen EY, Seeburg PH, Eberhardt NL et al. The human growth hormone gene locus: Structure, evolution and allelic variations. *DNA* 1987; 6: 59-70.
- Pezzolo A, Gimelli G, Sposito M, Giussani U, Rossi E, Suffardi O. Definitive assignment of the growth hormone releasing factor gene to 20q11.2. *Hum Genet* 1994; 93: 213-214.
- Mayo KE. Structure and expression of growth hormone-releasing hormone (GHRH) genes. En: Müller EE, Cocchi D, Locatelli V, eds. *Advances in growth hormone and growth factor research*. Pythagora Press, Roma-Milano y Springer-Verlag, Berlín-Heidelberg, 1989; 217-230.
- Pérez Jurado LA, Phillips III JA, Francke U. Exclusion of growth hormone-releasing hormone gene mutations in familial isolated growth hormone deficiency by linkage and single strand conformation analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 622-628.
- Hesse V, Leonhardt S, Stobbe H, Päßle R. A GHRH gene mutation as cause of familial growth hormone deficiency? *Ped Res* 2001; 49 (Suppl): 35A.
- Naylor SLA, Sakaguchi AY, Shen L, Bell GL, Rutter WJ, Shows TB. Polymorphic human somatostatin gene is located on chromosome 3. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1983; 80: 2686-2689.
- Benoit R, Esch F, Benneth HPJ, Ling N, Ravazzola M, Orci L et al. Processing of prosomatostatin. *Metabolism* 1990; 39 (Supl 2): 22-25.
- Mayo KE. Molecular cloning and expression of a pituitary-specific receptor for the growth hormone-releasing hormone. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 1733-1744.
- Gaylinn BD, Von Kap-Herr C, Golden W, Thorner MO. Assignment of the human growth hormone-releasing hormone receptor gene (GHRHR) to 7p14 by *in situ* hybridization. *Genomics* 1994; 19: 193-195.
- Lin SC, Lin CR, Gukovsky I, Lusic AJ, Sawchenko PE, Rosenfeld MG. Molecular basis of the little mouse phenotype and implications for cell type-specific growth. *Nature* 1993; 364: 208-213.
- 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.
- 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: 917-923.
- Salvatori R, Fan X, Phillips JA 3rd, Prince M, Levine MA. Isolated growth hormone (GH) deficiency due to compound heterozygosity for two new mutations in the GH-releasing hormone receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 681-687.
- Salvatori R, Fan X, Espigares-Martin R, Martin De Lara I, Freeman KL, Plotnick L 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: 273-279.
- Mullis PE, Akinici A, Kanaka C, Brook CG. Prevalence of human growth hormone-1 gene deletions among patients with

- isolated growth hormone deficiency from different populations. *Ped Res* 1992; 31: 532-534.
23. 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: 1224-1228.
 24. 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: 188-192.
 25. Abdul-Latif H, Leiberman E, Brown MR, Carmi R, Parks JS. Growth hormone deficiency type IB caused by cryptic splicing of the GH-1 gene. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 21-28.
 26. Cogan JD, Phillips JA 3rd, Sakati NA, Frisch H, Schoeber E, Milner D. Heterogeneous growth hormone (GH) gene mutations in familial GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1224-1228.
 27. Binder G, Wollmann H, Blum W, Ranke MB. Severe isolated growth hormone deficiency: Heterozygous donor splice site mutation of the GH-1 gene with skipping of the third exon. *Horm Res* 1994; 41: 78.
 28. Pérez-Jurado LA, Miller-Davis S, Phillips III JA, Argente J, Francke U. Mutations at intron 3 of the growth hormone (GH)-1 gene cause autosomal dominant isolated GH deficiency. *Horm Res* 1994; 41: 79.
 29. Cogan JD, Prince MA, Lekhaua S, Bunday S, Futrakul A, McCarthy EM et al. A novel mechanism of aberrant pre mRNA splicing in humans. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 909-912.
 30. 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: 1491-1496.
 31. 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; 86:3877-3881.
 32. 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: 3941-3947.
 33. Fleisher TA, White RM, Broder S, Nissley SP, Blaese RM, Mulvihill JJ et al. X-linked hypogammaglobulinemia and isolate growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1980; 302: 1429-1434.
 34. Conley ME, Burks AW, Herrog HG, Puck JM. Molecular analysis of X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1992; 119: 392-397.
 35. Rapaport R, Oleske J, Ahdieh H, Solomon S, Delfaus S. Suppression of immune function in growth hormone deficient children during treatment with human growth hormone. *J Pediatr* 1993; 109: 434-439.
 36. Ogata T, Petit C, Rappold G, Matsuo N, Matsumoto T, Goodfellow P. Chromosomal localization of (a) pseudoautosomal growth gene(s). *J Med Genet* 1992; 29: 624-628.
 37. 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: 165-170.
 38. 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.
 39. Yokohama Y, Narahara K, Tsuji K, Moriwake T, Kanzaki S, Murakami M et al. Growth hormone deficiency and empty sella syndrome in a boy with dup(X)(q13.3-q21.2). *Am J Med Genet* 1992;42: 660-664.
 40. Bodner M, Castrillo JL, Theill L, Deermick T, Ellisman M, Karin M. The pituitary-specific transcription factor GHF-1 is a homeobox-containing protein. *Cell* 1988; 55: 508-518.
 41. Ingraham HA, Chen R, Mangalam HJ, Elsholtz HP, Flynn SE, Lin CR et al. A tissue-specific transcription factor containing a homeodomain specifies a pituitary phenotype. *Cell* 1988; 55: 519-529.
 42. Ohta K, Nobukuni Y, Mitsubuchi H, Ohta T, Tohma T, Jinno Y et al. Characterization of the gene encoding human pituitary-specific transcription factor, Pit-1. *Gene* 1992; 122: 387-388.
 43. Pfäffle RW, DiMattia GE, Parks JS, Brown MR, Wit JM, Jansen M et al. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. *Science* 1992; 257: 1118-1121.
 44. Tatsumi K, Miyai K, Notomi T, Kaibe K, Amino N, Mizuno Y et al. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the Pit-1 gene. *Nature Genet* 1992; 1: 56-58.
 45. Irie Y, Tatsumi K, Ogawa M, Kamijo T, Preeyasombat C, Suprasongsin C et al. Novel E250X mutation of the PIT1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. *Endocr J* 1995; 42: 351-354.
 46. Radowick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondirford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science* 1992; 257: 1115-1118.
 47. Okamoto N, Wada Y, Ida S, Koga R, Ozono K, Chiyo H et al. Monoallelic expression of normal mRNA in the PIT1 mutation heterozygotes with normal phenotype and biallelic expression in the abnormal phenotype. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1565-1568.
 48. Pfäffle RW, Kim C, Blankenstein O, Kentrup H. GH transcription factors. *J Ped Endocrinol Metab* 1999; 12: 311-317.
 49. Sornson MW, Wu W, Dasen JS, Flynn SE, Norman DJ, O'Connell SM et al. Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature* 1996; 384: 327-333.
 50. Osorio MG, Kopp P, Marui S, Latronico AC, Mendonca BB, Arnhold IJ. Combined pituitary hormone deficiency caused by a novel mutation of a highly conserved residue (F88S) in the homeodomain of PROP-1. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2779-2785.
 51. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell MO et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998; 18: 147-149.
 52. Cogan JD, Wu W, Phillips III JA, Ivo JPA, Agapito A, Fofanova OV et al. The Prop1 2-Base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3346-3349.
 53. Pfäffle R, Stobbe H, Parks JS, Blum WF. The prevalence of GH-related gene defects in severe isolated and combined growth hormone deficiency. *Ped Res* 2001; 49 (Suppl): 34A.
 54. Sloop KW, Showalter AD, Von Kap-Herr C, Pettenati MJ, Rhodes SJ. Analysis of the human LHX3 neuroendocrine transcription factor gene and mapping to the subtelomeric region of chromosome 9. *Gene* 2000; 245: 237-243.
 55. 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: 182-186.
 56. Sloop KW, Parker GE, Hanna KR, Wright HA, Rhodes SJ. LHX3 transcription factor mutations associated with combined pituitary hormone deficiency impair the activation of pituitary target genes. *Gene* 2001 265: 61-69.

57. Sheng HZ, Zhadanov AB, Mosinger B Jr, Fujii T, Bertuzzi S, Grinberg A et al. Specification of pituitary cell lineages by the LIM homeobox gene *Lhx3*. *Science* 1996; 272: 1004-1007.
58. Machinis K, Pantel J, Netchine J, Leger 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: 961-968.
59. Brown SA, Warburton D, Brown LY, Yu C, Roeder ER, Stengel-Rutkowsky S et al. Holoprosencephaly due to mutations in *ZIC2*, a homologue of drosophila odd-paired. *Nat Genet* 1998; 20: 180-183.
60. Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P, Scherer SW et al. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 1996; 14: 357-360.
61. Orioli IM, Castilla EE, Ming JE, Nazer J, Burle De Aguiar MJ et al. Identification of novel mutations in *SHH* and *ZIC2* in a South American (ECLAMC) population with holoprosencephaly. *Hum Genet* 2001; 109: 1-6.
62. Moog U, De Die-Smulders CE, Schrander-Stumpel CT, Engelen JJ, Hamers AJ, Frints S et al. Holoprosencephaly: The Maastricht experience. *Genet Couns* 2001; 12: 287-298.
63. Sadeghi-Nejad A, Senoir B. Autosomal transmission of isolated GH deficiency in iris-dental dysplasia. *J Pediatr* 1974; 85: 644-648.
64. Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, Alward WLM, Small KW, Datson NA et al. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, *RIEG*, involved in Rieger syndrome. *Nat Genet* 1996; 14: 392-399.
65. Phillips JC, Del Bono EA, Haines JL, Pralea AM, Cohen JS, Greff LJ et al. A second locus for Rieger syndrome maps to chromosome 13q14. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 613-619.
66. Dattani MT, Martínez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Mårtensson IL et al. Mutations in the homeobox gene *HESX1/Hesx1* associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 1998; 19: 125-133.
67. Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, McNay D, Warne G, Zacharin M et al. Heterozygous *HESX1* mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 39-45.
68. Scherer SW, Poorkaj P, Massa H, Soder S, Allen T, Nunes M et al. Physical mapping of the split hand/split foot locus on chromosome 7 and implication in syndromic ectrodactyly. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1345-1354.
69. O'Quinn JR, Hennekam RC, Jorde LB, Bamshad M. Syndromic ectrodactyly with severe limb, ectodermal, urogenital, and palatal defects maps to chromosome 19. *Am J Hum Genet* 1997; 61 (Suppl): A289.
70. Van Bokhoven H, Hamel BC, Bamshad M, Sangiorgi E, Guerrieri F, Duijff PH et al. *p63* gene mutations in EEC syndrome, limb-mammary syndrome, and isolated split hand-split foot malformation suggest a genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 481-492.
71. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 2001; 107: 744-754.
72. Joenje H, Oostra AB, Wijker M, Di Summa FM, Van Berkel CG, Rooimans MA et al. Evidence for at least eight Fanconi anemia genes. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 940-944.
73. Buchwald M. Complementation groups: One or more per gene? *Nat Genet* 1995; 11: 228-230.
74. Lo Ten Foe JR, Rooimans MA, Bosnoyan-Collins L, Alon N, Wijker M, Parker L et al. Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, *FAA*. *Nat Genet* 1996; 14: 320-323.
75. Strathdee CA, Gavish H, Shannon WR, Buchwald M. Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. *Nature* 1992; 356: 763-767.
76. Winter JP, Waisfisz Q, Rooimans MA, Van Berkel CGM, Bosnoyan-Collins L, Alon N et al. The Fanconi anaemia group G gene *FANCG* is identical with *XRCC9*. *Nat Genet* 1998; 20: 281-283.
77. Nakanishi K, Moran A, Hays T, Kuang Y, Fox E, Garneau D et al. Functional analysis of patient-derived mutations in the Fanconi anemia gene, *FANCG/XRCC9*. *Exp Hematol* 2001; 29: 842-849.
78. Whitney M, Thayer M, Reifsteck C, Olson S, Smith L, Jakobs PM et al. Microcell mediated chromosome transfer maps the Fanconi anaemia group D gene to chromosome 3p. *Nature Genet* 1995; 11: 341-343.
79. Ellis NA, Groden J, Ye TZ, Straughen J, Lennon DJ, Ciocci S et al. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell* 1995; 83: 655-666.
80. Pasteris NG, Cadle A, Logie LJ, Porteous ME, Schwartz CE, Stevenson RE et al. Isolation and characterization of the facio-genital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene: A putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. *Cell* 1994; 79: 669-678.
81. Gorski JL, Estrada L, Hu C, Liu Z. Skeletal-specific expression of *Fgd1* during bone formation and skeletal defects in facio-genital dysplasia (FGDY; Aarskog syndrome). *Dev Dyn* 2000; 218: 573-586.
82. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone. A new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 1966; 2: 152-155.
83. Laron Z, Pertzelan A, Karp M. Pituitary dwarfism with high serum levels of growth hormone. *Isr J Med Sci* 1968; 4: 883-894.
84. Daughaday WH, Laron Z, Pertzelan A, Heins JN. Defective sulfation factor generation: A possible etiological link in dwarfism. *Trans Assoc Am Phys* 1969; 82: 129-138.
85. Laron Z, Pertzelan A, Karp M, Kowadlo-Silbergeld A, Daughaday WH. Administration of growth hormone to patients with familial dwarfism with high plasma immunoreactive growth hormone. Measurement of sulfation factor, metabolic, and linear growth responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 332-342.
86. Eshet R, Laron Z, Pertzelan A, Dintzman M. Defect of human growth hormone in the liver of two patients with Laron type dwarfism. *Isr J Med Sci* 1984; 20: 8-11.
87. Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammonds RG, Collins C, Henzel WJ et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: Purification, cloning and expression. *Nature* 1987; 330: 537-543.
88. 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 (USA)* 1989; 86: 8083-8087.
89. Laron Z, Blum W, Chatelain P, Ranke M, Rosenfeld R, Savage M et al. Classification of growth hormone insensitivity syndrome. *J Pediatr* 1993; 122: 241.
90. Pertzelan A, Adam A, Laron Z. Genetic aspects of pituitary dwarfism due to absence of biological activity of growth hormone. *Isr J Med Sci* 1968; 4: 895-900.
91. Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J. Lessons from the genetics of Laron Syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 276-282.
92. Laron Z. Prismatic cases: Laron Syndrome (primary growth hormone resistance). From patient to laboratory to patient. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1526-1531.

93. Laron Z, Lilos P, Klinger B. Growth curves for Laron syndrome. *Arch Dis Child* 1993; 68: 768-770.
94. Barton DE, Foellmer BE, Woods WI, Francke U. Chromosome mapping of the growth hormone receptor gene in man and mouse. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 50: 137-141.
95. Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, Witthuhn BA, Silvennoinen O, Ihle JN et al. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *Cell* 1993; 74: 237-244.
96. Horseman NS. Famine to feast – growth hormone and prolactin signal transducers. *Endocrinology* 1994; 135: 1289-1291.
97. Daughaday WH. Are there direct, non-IGF-I-mediated effects of hGH? in Lessons from Laron Syndrome (LS) 1966-1992. En: Laron Z, Parks JS, eds. *Pediatric and Adolescent Endocrinology*, vol. 24. Basel-Nueva York: Karger, 1993; 338-345.
98. Kelly PA, Goujon L, Sotiropoulos A, Dinerstein H, Esposito N, Ederly M et al. The GH receptor and signal transduction. *Horm Res* 1994; 42: 133-139.
99. Amselem S, Sobrier M-L, Dastot F, Duquesnoy P, Duriez B, Goossens M. Molecular basis of inherited growth hormone resistance in childhood. En: Ross RJM, Savage MO, eds. *Growth hormone resistance*. Balliere's Clin Endocrinol Metab Int Practice Res 1996; 10: 353-369.
100. Amselem S, Sobrier ML, Duquesnoy P, Rappaport R, Postel-Vinay MS, Gourmelen M et al. Recurrent nonsense mutations in the growth hormone receptor from patients with Laron dwarfism. *J Clin Invest* 1991; 87: 1098-1102.
101. Sobrier ML, Dastot F, Duquesnoy P, Kandemir N, Yordam N, Goossens M et al. Nine novel growth hormone receptor gene mutations in patients with Laron syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 435-437.
102. Berg MA, Peoples R, Pérez-Jurado L, Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Laron Z et al. Receptor mutations and haplotypes in growth hormone receptor deficiency: A global survey and identification of the Ecuadorian E180 splice mutation in an oriental Jewish patient. *Acta Paediatr* 1994; Suppl 399: 112-114.
103. Amselem S, Duquesnoy P, Duriez B, Dastot F, Sobrier ML, Valleix S. Spectrum of growth hormone receptor mutations and associated haplotypes in Laron syndrome. *Hum Molec Genet* 1993; 2: 355-359.
104. Counts DR, Cutler GB. Growth hormone insensitivity syndrome due to point deletion and frame shift in the growth hormone receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1978-1981.
105. Berg MA, Argente J, Chernauek S, Gracia R, Guevara-Aguirre J, Hopp M et al. Diverse growth hormone receptor gene mutations in Laron syndrome. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 998-1005.
106. Berg MA, Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Rosenfeld RG, Francke U. Mutation creating a new splice site in the growth hormone receptor genes of 37 Ecuadorian patients with Laron syndrome. *Hum Mutation* 1992; 1: 124-134.
107. Silbergeld A, Dastot F, Klinger B, Kanety H, Eshet R, Amselem S et al. Intronic mutation in the growth hormone (GH) receptor gene from a girl with Laron Syndrome and extremely high serum GH binding protein: Extended phenotypic study in a very large pedigree. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 265-274.
108. Woods KA, Fraser NC, Postel-Vinay MC, Dusquenoy P, Savage MO, Clark AJL. A homozygous splice site mutation affecting the intracellular domain of the growth hormone (GH) receptor resulting in Laron syndrome with elevated GH-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1686-1690.
109. Duquesnoy P, Sobrier ML, Duriez B, Dastot F, Buchanan CR, Savage MO et al. A single amino acid substitution in the extracellular domain of the human growth hormone (GH) receptor confers familial GH resistance (Laron syndrome) with positive GH-binding activity by abolishing receptor homodimerization. *EMBO J* 1994; 13: 1386-1395.
110. Kou K, Lajara R, Rotwein P. Amino acid substitutions in the intracellular part of the growth hormone receptor in a patient with the Laron syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 54-59.
111. 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. *Nature Genet* 1997; 16: 13-14.
112. 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 Endocr Metab* 1998; 83: 531-537.
113. Kaji H, Nose O, Tajiri H, Takahashi Y, Iida K, Takahashi T et al. Novel compound heterozygous mutations of growth hormone (GH) receptor gene in a patient with GH insensitivity syndrome. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 3705-3709.
114. Goddard AD, Covello R, Luoh S-M, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1995; 333: 1093-1098.
115. Sanchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83: 4079-4083.
116. Wojcik J, Berg MA, Esposito N, Geffner ME, Sakati N, Reiter EO et al. Four contiguous amino acid substitutions, identified in patients with Laron syndrome, differently affect the binding affinity and intracellular trafficking of the growth hormone receptor. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83: 4481-4489.
117. Baumbach L, Schiavi A, Bartlett R, Perera E, Day J, Brown MR et al. Clinical, biochemical, and molecular investigations of a genetic isolate of growth hormone insensitivity (Laron's syndrome). *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 444-451.
118. Daughaday WH, Trivedi B. Absence of serum growth hormone binding protein in patients with growth hormone receptor deficiency (Laron dwarfism). *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1987; 84: 4636-4640.
119. Baumann G, Shaw MA, Winter RJ. Absence of plasma growth hormone-binding protein in Laron-type dwarfism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 814-816.
120. Silbergeld A, Keret R, Selman-Almonte A, Klinger B, Laron Z. Serum growth hormone binding protein in Laron syndrome patients and their relatives. En: Laron Z, Parks JS, eds. *Lessons from Laron syndrome (LS) 1966-1992*. Pediatric and Adolescent Endocrinology, vol. 24. Basel-Nueva York: Karger, 1993; 153-159.
121. Laron Z, Klinger B, Erster B, Silbergeld A. Serum GH binding protein activity identifies the heterozygous carriers for Laron type dwarfism. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 603-608.
122. Laron Z, Klinger B, Eshet R, Kanety H, Karasik A, Silbergeld A. Laron syndrome due to a post-receptor defect: response to IGF-I treatment. *Isr J Med Sci* 1993; 29: 757-763.
123. Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG, Fielder PJ. Is there heterozygote expression of growth hormone receptor deficiency? *Acta Paediatr* 1994; Suppl 399: 125-127.
124. Attie KM, Carlsson LMS, Rundle AC, Sherman BM for the National Cooperative Growth Study. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. *J Pediatr* 1995; 127: 244-250.
125. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N et al. Mutations of the growth hormone recep-

- tor in children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1995; 333: 1093-1098.
126. Woods KA, Camacho-Hubner 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: 1363-1367.
127. Merimee TJ, Laron Z. The pygmy. En: Merimee TJ, Laron Z, eds. *Growth hormone, IGF-I and growth: New views of old concepts*. London-Tel Aviv: Freund Publishing House Ltd., 1996; 217-240.
128. Bierich JR, Moeller H, Ranke MB, Rosenfeld RG. Pseudopituitary dwarfism due to resistance to somatomedin: A new syndrome. *Eur J Pediatr* 1984; 142: 186-188.
129. Momoi T, Yamanaka C, Kobayashi M, Haruta T, Sasaki H, Yorifuji T et al. Short stature with normal growth hormone and elevated IGF-I. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 321-325.
130. Rappold GA. The pseudoautosomal regions of the human sex chromosomes. *Hum Genet* 1993; 92: 315-324.
131. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gheron Robey P, Laig-Webster M, Chiong W. PHOG: A candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1341-1347.
132. Rao E, Weiss B, Takami 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: 54-62.
133. Salo P, Kääriäinen H, Page DC, De la Chapelle A. Deletion mapping of stature determinants on the long arm of the Y chromosome. *Hum Genet* 1995; 95: 283-286.
134. Ogata T, Tomita K, Hida A, Matsuo N, Nakahori Y, Nakagome Y. Chromosomal localization of a Y specific growth gene(s). *J Med Genet* 1995; 32: 572-575.
135. Rousseaux-Prevost R, Rigot JM, Delobel B, Lesur P, Collier F, Croquette MF et al. Molecular mapping of Yq deletion in a patient with normal stature. *Hum Genet* 1996; 98: 505-507.
136. Spranger S, Kirsch S, Mertz A, Schiebel K, Tariverdian G, Rappold GA. Molecular studies of an X;Y translocation chromosome in a woman with deletion of the pseudoautosomal region but normal height. *Clin Genet* 1997; 51: 346-350.
137. Midro AT, Debek K, Sawicka A, Marcinkiewicz D, Rogowska M. Second observation of Silver-Russel (sic) syndrome in a carrier of a reciprocal translocation with one breakpoint at site 17q25. *Clin Genet* 1993; 44: 53-55.
138. Spence JE, Perciaccante RG, Greig GM, Willard HF, Ledbetter DH, Hejtmancik JF et al. Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 217-226.
139. Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H et al. Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Hum Molec Genet* 1995; 4: 583-587.
140. Joyce CA, Sharp A, Walker JM, Bullman H, Temple IK. Duplication of 7p12.1-p13, including GRB10 and IGFBP1, in a mother and daughter with features of Silver-Russell syndrome. *Hum Genet* 1999; 105: 273-280.
141. Monk D, Wakeling EL, Proud V, Hitchins M, Abu-Amero SN, Stanier P et al. Duplication of 7p11.2-p13, including GRB10, in Silver-Russell syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 36-46.
142. Miyoshi N, Kuroiwa Y, Kohda T, Shitara H, Yonekawa H, Kawabe T et al. Identification of the Meg1/Grb10 imprinted gene on mouse proximal chromosome 11, a candidate for the Silver-Russell syndrome gene. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 1102-1107.
143. He W, Rose DW, Olefsky JM, Gustafson TA. Grb10 interacts differentially with the insulin receptor, insulin-like growth factor I receptor, and epidermal growth factor receptor via the Grb10 Src homology 2 (SH2) domain and a second novel domain located between the pleckstrin homology and SH2 domains. *J Biol Chem* 1998; 273: 6860-6867.