Annales Nestlé

Ann Nestlé [Esp] 2007;65:99–110
DOI: 10.1159/000151261

Fisiología del crecimiento

Arlan L. Rosenbloom

División de Endocrinología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Florida, Gainesville, Fla., EE.UU.

Palabras clave

Crecimiento humano · Feto · Lactancia · Adolescencia · Nutrición · Factor de crecimiento de tipo insulínico 1 · Hormona del crecimiento · Diferenciación hipofisaria · Insensibilidad a la hormona del crecimiento

Extracto

El crecimiento humano es un proceso dinámico y complejo que comienza con la fertilización del óvulo y se completa con la fusión de las epífisis y las metáfisis de los huesos largos, que caracteriza la terminación de la adolescencia. El crecimiento ocurre en fases, con características distintivas en términos de influencias dominantes derivadas de factores y patrones genéticos, ambientales/nutricionales y hormonales. El crecimiento prenatal es la fase más dramática, dado que alcanza una velocidad que nunca más llegará a igualarse. Se halla predominantemente bajo la influencia del tamaño materno y el estado nutricional, con escasa influencia de la genética parental. Aunque los factores de crecimiento de tipo insulínico (FCI) y la insulina son críticos, no ocurre lo mismo con la hormona tiroidea y la hormona del crecimiento (HC). La lactancia es un periodo en el cual el ritmo de crecimiento cambia rápidamente, desde 20 cm/año durante los primeros meses hasta 10 a 12 cm/año al año de edad. Esta fase depende en gran medida de la herencia genética, con un ajuste frecuente a un percentil apropiado; también depende de la hormona tiroidea, secreción y acción normal de la HC (es decir, estimulación de la síntesis de FCI-1 en el hígado y fomento de la diferenciación de los condrocitos y la secreción local de FCI-1). El crecimiento en el segundo año promedia entre 10 a 13 cm/año, y en el tercer año 7,5 a 10 cm/año y, de alli en adelante, se estabiliza en 5 a 6 cm/año, dependiendo continuamente de la secreción y la acción normales de la hormona tiroidea y la HC. La relajación de la supresión del eje de las gonadotropinas hipotalámicas, con un incremento lento de la producción de hormonas sexuales, marca el inicio de la adolescencia, que se asocia a un brote de crecimiento resultante del incremento de la producción de insulina, HC y FCI-1, además de la oleada de hormonas sexuales. Durante los últimos 150 años, las influencias ambientales sobre el crecimiento se reflejan en tendencias seculares. Se han descrito innumerables productos génicos que actúan sobre la placa de crecimiento. Además, la descripción de factores de diferenciación hipofisaria y su control genético, así como la identificación de los genes que controlan múltiples etapas en las acciones hormonales clave, están incrementando el conocimiento de la interacción compleja de la genética, el entorno y el medio hormonal en el proceso del crecimiento.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Definición y evolución natural del crecimiento humano

La fisiología del crecimiento humano comprende el periodo dinámico, que se inicia con la segmentación del cigoto y termina con la compleción de la adolescencia, caracterizada por el final del crecimiento de los huesos largos. El crecimiento lineal se constituye sobre la infraestructura esquelética; los condrocitos de la placa de crecimiento cartilaginosa proliferan, se agrandan y se osifican, acabando con la fusión de las regiones epifisaria distal y metafisaria central. Este proceso complejo es influido por factores genéticos, nutricionales/ambientales y hormonales, que varían con las fases de crecimiento. Estas fases corresponden al periodo prenatal, la lactancia, la infancia y la adolescencia.

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel
0252–8185/07/0653–0099$23.50/0

Accesible online en:
www.karger.com/ans

Arlan L. Rosenbloom, MD
Children's Medical Services Center
1701 Southwest 16th Avenue
Gainesville, FL 32608 (USA)
Tel. +1 352 334 1393, E-Mail Rosenal@peds.ufl.edu

Crecimiento prenatal

El desarrollo del cigoto microscópico en el recién nacido de 51 cm es el periodo más espectacular del crecimiento. A partir de la terminación de la organogénesis en el primer trimestre se produce una rápida aceleración en el segundo trimestre hasta una velocidad pico de 2,5 cm/semana. La influencia más importante sobre el crecimiento fetal es la talla y el estado nutricional. Los factores genéticos ejercen escasa influencia sobre el crecimiento fetal, con excepción de las mutaciones transmitidas o nuevas que afectan al crecimiento del esqueleto, como la acondroplasia, o que afectan a los mecanismos hormonales clave [1, 2]. El medio endocrino intrauterino es una interacción compleja de sustratos fetales, placentarios y maternos, precursores y hormonas, que afectan al crecimiento, aunado a los factores de crecimiento, de tipo insulínico (FCI), la producción de insulina fetal en respuesta a la glucemia materna, el lactógeno placentario humano y los esteroides sexuales. Tanto el FCI-I como el FCI-II son esenciales para el crecimiento fetal y su producción en el útero es independiente de la hormona del crecimiento (HC). Si bien la hormona tiroidea es absolutamente esencial para el crecimiento postnatal, su ausencia, como acontece en los defectos congénitos de la tiroidogénesis o aplasia tiroidea, no afecta al crecimiento fetal. La producción de testosterona por el feto masculino, que se inicia aproximadamente a las 10 semanas de gestación, es esencial para la diferenciación genital masculina. La 'miniadolescencia', caracterizada por la elevación de los niveles de testosterona casi a término fomenta el crecimiento del pene y explica la observación de que los recién nacidos masculinos poseen una masa magra algo mayor y menos masa grasa que las niñas recién nacidas y en promedio son 0,9 cm más largos y 150 g más pesados [3].

Crecimiento en la lactancia

La lactancia puede considerarse como un periodo durante el cual el ritmo de crecimiento cambia rápidamente. Después del nacimiento, el lactante cambia de una velocidad de crecimiento determinada fundamentalmente por factores maternos a una velocidad ajustada para la dotación genética. Mientras que la puntuación de la desviación estándar medio-parental o percentil para la talla puede estimar en qué consiste esa dotación, este dato es confiable sólo si se miden actualmente las tallas de los padres y si en sus propias infancias estuvieron libres de factores que pudieran haber deteriorado su crecimiento. El crecimiento lineal es un proceso gradual, no continuo tal como lo señalan las gráficas planas de crecimiento derivadas de datos transversales, lo cual resulta especialmente notable en la lactancia [4]. La velocidad de crecimiento durante el primer año de vida declina desde 20 cm/año en los primeros meses hasta 10 a 12 cm/año al cabo de 1 año de edad, periodo en el que la longitud se ha incrementado un 50% y el peso se ha triplicado. La influencia genética parental sobre el crecimiento del lactante se refleja en el cambio de los canales de crecimiento, lo que acontece en alrededor de dos tercios de lactantes normales durante los primeros 6 a 18 meses de vida, con números iguales girando hacia arriba y hacia abajo [5]. El efecto de la 'miniadolescencia' del feto masculino continúa durante los 3 a 6 meses después del nacimiento, cuando los varones crecen más rápidamente que las hembras. A pesar de que en el pasado se creía que el crecimiento durante los primeros 6 meses de vida era independiente de la HC, actualmente se admite que la deficiencia de HC (DHC) y la carencia de receptores de HC causan una deficiencia grave de FCI-I que afecta al crecimiento postnatal desde el principio [6].

Crecimiento en la infancia

En el segundo año de vida, la velocidad de crecimiento promedia 10 a 13 cm/año y, en el tercer año, 7,5 a 10 cm/año. A partir de los tres años hasta la pubertad, el crecimiento se estabiliza en 5 a 6 cm/año, si bien puede producirse un pequeño retraso de hasta 2 cm/año por un tiempo antes del brote de crecimiento de la adolescencia. Esto es especialmente perceptible en niños con retardo constitucional en el crecimiento y la maduración y se acompaña frecuentemente de una reducción de las respuestas de la HC a las pruebas de estimulación, un diagnóstico erróneo de DHC y un tratamiento inapropiado con HC humana recombinante (rhHC). El crecimiento en la infancia se caracteriza también por un cambio rápido en las proporciones corporales, cuando las piernas crecen más rápidamente que el tronco y ambos crecen mucho más rápidamente que la cabeza, en proporción con la longitud total del cuerpo. La proporción entre la parte superior del cuerpo y el segmento inferior (medido como la distancia desde la parte superior de la sínfisis pubiana hasta el suelo o final del tablero de medir con las piernas rectas) fluctúa entre 1,7 en el momento del nacimiento y de uno a los 10 años de edad, pasando por 1,4 a los dos años [3].

Crecimiento en la adolescencia

En la edad biológica apropiada, tal como se refleja en la maduración ósea, la supresión del eje hipotálamo-gonadotropinas de la infancia comienza a elevarse y resulta en un incremento lento de los niveles de las hormonas sexuales, que llevan a la adolescencia. Aunque las niñas comienzan su adolescencia, caracterizada por brotes mamarios, a un promedio de seis meses antes que los niños, cuya señal es el agrandamiento testicular, el brote de crecimiento de la adolescencia se inicia dos años antes en las niñas. Por lo tanto, el brote de crecimiento de la adolescencia es más temprano en la maduración femenina y más tardío en la masculina. Esta cronología, que confiere a los niños un periodo más prolongado de crecimiento lento, explica en parte la mayor estatura de los hombres en la adultez, junto a los efectos de la testosterona sobre el crecimiento. El brote de crecimiento puberal da razón de más del 20% de la estatura del adulto y el 50% de la acumulación de la masa ósea del adulto. El crecimiento se completa cuando, bajo la influencia del estrógeno, bien sea secretado por el ovario o convertido por aromatización de la testosterona en los hombres, se produce la

fusión de las epífisis. Además de las hormonas sexuales, se observan incrementos considerables de la insulina, la HC y el FCI-I, que contribuyen al crecimiento del adolescente, todo lo cual, junto a una función tiroidea normal, es esencial para el brote de crecimiento de los adolescentes [7].

Factores ambientales en el crecimiento

Durante los 150 años precedentes a la mitad del siglo XX, existía una tendencia secular en el ritmo de maduración y el tamaño adulto de individuos en los países occidentales, de quienes había datos disponibles. Hace un siglo y medio, el hombre promedio no alcanzaba la talla adulta hasta los 23 años, en contraste con los 17 años actuales, y la edad de la menarquía ha declinado de 17 a 12,5 años. La explicación más evidente de este fenómeno es la mejora de la nutrición y la reducción de la frecuencia y la duración de las enfermedades de la infancia, con efectos saludables concomitantes sobre el eje HC–FCI-I. Esta tendencia secular parece haberse nivelado en los últimos 50 años [3]. En una gran parte del mundo, la desnutrición sigue siendo la causa más común de la baja estatura. La nutrición excesiva con obesidad incrementa la velocidad del crecimiento, acelera la maduración esquelética y puede adelantar también el inicio de la pubertad en las niñas; pero, en contraste con los efectos permanentes de la desnutrición infantil a largo plazo o las enfermedades crónicas, no se asocia normalmente a efectos sobre la talla adulta [7].

Conviene mencionar que las diferencias en el crecimiento de niños en edad preescolar reciben una mayor influencia de los factores socioeconómicos que de los factores raciales o genéticos [8]. El hecho de que estas diferencias en el tamaño entre grupos étnicos o geográficos sea el resultado de factores ambientales más que de factores genéticos fue demostrado por el hallazgo de que niños de 7 años en familias de clase socioeconómica alta, de 8 países diferentes, presentaban tallas muy similares correspondientes al percentil 50 en EE.UU. [9].

Control genético del crecimiento

Se estima que del 70 al 90% de la estatura adulta está determinada genéticamente, a igualdad de factores nutricionales y socioeconómicos. Además de los factores genéticos que afectan la producción de insulina, hormona tiroidea, esteroides sexuales y el eje HC-FCI-I, así como a la respuesta a estos elementos (que se expone a continuación en Control hormonal del crecimiento), se admite cada vez más la existencia de un extenso control genético del crecimiento a través de la expresión de numerosos genes que actúan sobre la placa de crecimiento.

Los factores de crecimiento fibroblásticos (FCF) interactúan con diversos receptores de FCF para regular el crecimiento y el desarrollo del hueso encondral, así como el crecimiento y la fusión longitudinal de los huesos largos. El gen del receptor 2 de FCF (R2FCF) se expresa por los condrocitos más precoces e induce la expresión de un factor de transcripción, necesario para la diferenciación de los condrocitos así como para el desarrollo genital masculino, SOX9. R3FCF estimula la proliferación de células inmaduras y limita la división de los condrocitos proliferantes. El incremento de la mutación funcional de R3FCF se asocia a la acondroplasia [7]. Los condrocitos prehipertróficos producen una proteína llamada erizo indio, que coordina la proliferación y la diferenciación de los condrocitos y los osteoblastos, así como el proceso de formación ósea. Esta proteína es autorregulada por su control de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea, el incremento de la función o la pérdida de mutaciones funcionales, cuyo resultado son condrodisplasias específicas con impedimento del crecimiento.

El gen SHOX se encuentra en la región pseudoautosómica de los brazos cortos de los cromosomas X y Y y no sufre inactivación en niñas normales; la baja estatura de éstas con una falta de la región pseudoautosómica de uno de los cromosomas X, es decir, el síndrome de Turner, se atribuye a la necesidad de ambos alelos. La pérdida de las mutaciones funcionales en uno de los alelos SHOX o su eliminación aislada ha sido descrita en niños con estatura baja, sin ninguna otra explicación y en la discondrosteosis de Leri-Weill; la pérdida de ambos alelos resulta en otra forma de malformación ósea, la displasia mesomélica de Langer. En contraste, la sobredosificación de los alelos SHOX en niñas con el síndrome de la triple X resulta en una estatura muy alta y puede explicar la estatura alta de otros múltiples síndromes de X y Y. El incremento de la estatura se ha asociado también a variantes del receptor de la melanocortina-4 y la catecolamina o-metiltransferasa, que afectan al metabolismo estrogénico. El supresor de la transmisión de señales de citocinas (SOCS2) inhibe la transmisión de señales de HC por unión competitiva al receptor de HC, y en ratones que han experimentado una mutación dada de este gen aparece sobrecrecimiento. La sobre-expresión puede también llevar a sobrecrecimiento, lo que indica el tipo de efecto dual que está apareciendo para diversos productos génicos [7].

Un regulador del crecimiento esquelético recientemente identificado es el péptido naturético de tipo C (PNC). La homocigosidad para la mutación del receptor B de PNC, resultante en la pérdida de la función, causa la displasia esquelética, conocida como de tipo Maroteaux-Lamy (displasia acromesomélica). Se encontró que los portadores heterocigóticos de la mutación eran significativamente más cortos que los no portadores y se estimó que el ~3% de los niños con baja estatura idiopática podrían ser heterocigóticos para esta mutación [10].

Control hormonal del crecimiento

Como se ha indicado anteriormente, la insulina, la hormona tiroidea y los esteroides sexuales son componentes importantes en varias fases del crecimiento. La ausencia de insulina in útero resulta en una insuficiencia grave del crecimiento en el leprechaunismo. Como ya se ha indicado, la hormona tiroidea no afecta al crecimiento intrauterino pero, subsiguientemente, es esencial para la diferenciación y la proliferación de los condrocitos y su capacidad para responder a los factores de crecimiento. Existen varios defectos congénitos o genéticos que afectan a la embriogénesis y la migración de la glándula tiroides, la producción de hormona estimulante de la tiroides (HET), el receptor de HET, la producción de hormona tiroidea y la conversión a triyodotironina activa. Además, el hipotiroidismo adquirido debido a tiroiditis autoinmune puede detener por completo el crecimiento de un niño. Los efectos de los esteroides sexuales sobre la maduración ósea se producen a través del receptor de estrógeno; las mutaciones de este receptor o la aromatasa que controla la conversión de testosterona a estrógeno ocasiona un crecimiento óseo prolongado.

El resto de esta sección estará enfocado en la embriología, la anatomía funcional, la genética y la bioquímica de la vía HC–FCI-I. Los trastornos producidos en cualquier lugar a lo largo de la vía HC–FCI-I, que precede al receptor de FCI-I, resultan en una deficiencia de FCI-I y pueden ser congénitos o adquiridos. La DHC congénita se asocia a malformaciones estructurales del sistema nervioso central, el hipotálamo o la hipófisis. La deficiencia del o resistencia al FCI-I puede ser la consecuencia de trastornos genéticos involucrando factores críticos en el desarrollo embriológico de la hipófisis o en la cascada desde la estimulación hipotalámica de la liberación de HC hasta la finalización de los efectos del FCI sobre el crecimiento. Las anomalías adquiridas que afectan al eje HC/FIC fluctúan desde la lesión de la región hipotalámica-hipofisiaria por traumatismos, tumores, infecciones, enfermedades autoinmunes o radiación, hasta un amplio espectro de procesos crónicos caracterizados por catabolismo.

Embriología de la glándula hipofisaria

La diferenciación hipofisaria en el embrión se produce en respuesta a una orquestación de factores de transcripción que aparecen y desaparecen según una secuencia precisa. A las tres semanas de gestación, el estomodeo ectodérmico del embrión desarrolla una saculación externa anterior a la membrana bucofaríngea. Esta saculación externa es la bolsa de Rathke, que habitualmente se separa de la cavidad oral y dará lugar a la adenohipófisis (lóbulo anterior) de la glándula hipofisaria. Seguidamente, una evaginación del diencéfalo genera la neurohipófisis de la glándula hipofisaria. En raras ocasiones, el origen de la cavidad oral primitiva de la hipófisis resulta en una adenohipófisis faríngea funcional [11]. La secreción de las hormonas hipofisarias puede detectarse ya en la semana 12 en el feto, y algunas de estas hormonas se hallan en la hipófisis a las 8 semanas de gestación [12].

La diferenciación de la glándula hipofisaria primordial requiere una cascada de factores que se exprese en relaciones temporales y espaciales críticas. Entre estos factores destacan los transmisores de señales extracelulares del diencéfalo adyacente, que inician el desarrollo de la glándula hipofisaria anterior a partir del ectodermo oral, y factores de transcripción que controlan la diferenciación y la especificación de las células hipofisarias. Se ha comprobado que varios factores de transcripción de homeodominios, que dirigen el desarrollo embriológico de la hipófisis anterior, presentan mutaciones que resultan en trastornos congénitos que afectan a la síntesis de la HC y hormonas hipofisarias adicionales [13]. Las mutaciones humanas que causan DHC aislada o deficiencia múltiple de la hormona hipofisaria y características asociadas se resumen en la tabla 1.

El gen HESX1 (gen homeosecuencial expresado en células madre embrionarias) es importante en el desarrollo del nervio óptico, así como de la hipófisis anterior. HESX1 inhibe los efectos génicos mediados por PROP1 y media en el desarrollo del prosencéfalo [14]. HESX1 también ha sido designado como Rpx o gen homeosecuencial de la bolsa de Rathke. Algunas mutaciones descritas explican un pequeño subconjunto de los casos de displasia septoóptica con HC variable y otras carencias hipofisarias [15].

El PITX2 es un gen homeosecuencial de tipo apareado, expresado en la glándula hipofisaria fetal y adulta, que se cree necesario para el desarrollo de la hipófisis poco tiempo después de la formación de la bolsa de Rathke comprometida. Se han descrito como mínimo ocho mutaciones del PITX2 resultantes en el síndrome de Rieger que incluye anomalías de la cámara ocular anterior, hipoplasia dental, ombligo protuberante y retraso mental, pero es incierto que las deficiencias de las hormonas hipofisarias estén asociadas [16].

El LHX3 se acumula en la bolsa de Rathke y el primordio de la hipófisis, y se cree que participa en el establecimiento y el mantenimiento de los tipos celulares diferenciados [17]. Las mutaciones de este factor de transcripción ocasionan deficiencias de todas las hormonas hipofisarias, excepto de la adrenocorticotropina, así como rigidez de la columna cervical indicativa de la función extrahipofisaria de este factor en algunas familias [18]. LHX3 y LHX4 pertenecen a la familia LIM de genes homosecuenciales expresados tempranamente en la bolsa de Rathke, con expresión persistente en la edad adulta. Esto permite suponer una función de mantenimiento de las células de la hipófisis anterior. Se han identificado cuatro pacientes, en dos familias independientes, con mutaciones LHX3 y un fenotipo hormonal similar a la deficiencia del PROP1, incluyendo un agrandamiento notorio de la hipófisis en uno de los pacientes (ver más adelante) [18]. Existe solamente un reporte de mutación en LHX4 [19].

Se ha identificado la vía de transmisión de señales del erizo sónico, mediada por tres genes GLI, en diversos tejidos, que se

Tabla 1. Mutaciones que resultan en una deficiencia de la hormona del crecimiento aislada (DHCA) o en deficiencia de hormonas hipofisarias múltiples (DHHM)

Gen	Deficiencia hormonal	Anatomía hipofisaria	Otras anomalías	Herencia
HESX1	DHCA a DHHM	Hipoplasia de HA, HP ectópica, ausencia de infundíbulo	Displasia septoóptica; ausencia de cuerpo calloso	Recesiva, dominante
LHX3	HC, HET, LH, FSH, PRL	HA pequeña, normal o agrandada	Cuello corto y columna cervical con rotación limitada en algunas familias	Recesiva
LHX4	HC, HET, ACTH	HA pequeña, HP ectópica	Anomalías cerebelosas	Dominante
SOX3	DHCA a DHHM	Hipoplasia de HA, HP ectópica, ausencia de infundíbulo	Retraso mental	Ligada al cromosoma X
GLI2	DHHM	Hipoplasia de HA	Holoprosencefalia; trastornos múltiples de la línea media	Dominante
PITX2	Desconocida en humanos	(Hipoplasia y DHHM en ratones)	Síndrome de Rieger (ver texto)	Dominante
PROP1	HC, PRL, HET, LH, FSH, ± ACTH	HA pequeña, normal o agrandada	–	Recesiva
PIT1 (POU1F1)	HC, PRL, HET	HA normal o hipoplásica	–	Recesiva, dominante
Receptor de HCRH	DHCA	HA hipoplásica	Cabeza de tamaño pequeño en una de las poblaciones	Recesiva
HC1	DHCA; algunas mutaciones con DHHM	HA hipoplásica o normal	La mayoría de las DHCA-IA desarrollan anticuerpos en el tratamiento con HC; agamaglobulinemia en algunas DHCA III	Recesiva, dominante, ligada al cromosoma X

HA = Hipófisis anterior; HP = hipófisis posterior.

ha implicado en trastornos complejos del desarrollo hipofisario. Las mutaciones de GLI2 se asocian a holoprosencefalia [20]. La penetrancia es variable y sólo los pacientes afectados presentan disfunción de la glándula hipofisaria.

El hipopituitarismo ligado al cromosoma X resulta de duplicaciones de Xq26–27, una región que incluye el gen SOX3, para el cual se ha descrito una expansión de polialanina en un árbol genealógico con retraso mental ligado al cromosoma X y DHC [21–23]. Las mutaciones que resultan de la sobredosificación o la infradosificación de SOX3 se asocian a hipoplasia infundibular e hipopituitarismo variable [24].

El PROP1 (PROphet de Pit1) reprime la expresión de HESX1 y es necesario para la determinación inicial de las estirpes de células hipofisarias, incluyendo los gonadotropos y las de Pit1. Se han descrito como mínimo 10 mutaciones recesivas en PROP1, que resultan en carencias de HC, prolactina (PRL), HET, gonadotropina y, en algunas familias a medida de que los pacientes envejecen, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) [25, 26]. Los pacientes con mutaciones del gen PROP1 pueden presentar un agrandamiento de la hipófisis que se origina en el lóbulo intermedio [27, 28]. Se han descrito 11 mutaciones recesivas y 4 mutaciones dominantes que afectan al gen Pit1 (designado actualmente como POU1F1), con deficiencia resultante de HC, PRL y HET [13, 25]. Los trastornos del gen POU1F1 se asocian a hipoplasia hipofisaria variable [29].

El desarrollo somatotrófico depende también de la hormona liberadora de HC hipotalámica (HCRH). Una mutación en el gen que codifica el receptor de HCRH ocasiona una DHC grave [30–32].

Anatomía funcional de la hipófisis anterior (adenohipófisis)

La adenohipófisis recibe señales moduladoras hormonales del hipotálamo, transmitidas desde los axones de los núcleos ventromedial e infundibular, que terminan en el sistema porta hipofisario. Estas señales resultan en la producción de corticotropina (ACTH) a las ocho semanas de gestación, tirotropina (HET) a las 15 semanas, somatotropina (HC) a las 10–11 semanas, PRL a las 12 semanas y hormonas gonadotropa luteinizante (LH) y folículoestimulante (FSH) a las 11 semanas. Existen como mínimo tres poblaciones celulares productoras de hormonas bien diferenciadas, clasificadas por sus característi-

cas de tinción [12]. El 50% de las células son cromófobas, el 40% se caracterizan por ser acidófilas y el resto son basófilas. Las acidófilas segregan HC o PRL. Las basófilas segregan HET, LH, FSH o ACTH. Algunas basófilas presentan una reacción básica, positiva al ácido peryódico-Schiff (PAS): éstas son las células que segregan las glucoproteínas LH, FSH o HET. Mientras que las células cromófobas son conocidas por producir ACTH en la hipófisis de la rata, el papel que desempeñan estas células en la hipófisis humana sigue siendo dudoso.

Las hormonas de la hipófisis anterior entran en el sistema venoso portal para drenar en el seno cavernoso, penetran en la circulación general y, por último, ejercen influencias a larga distancia sobre sus respectivos órganos objetivo. La HET fomenta el crecimiento de la glándula tiroides y la producción de tiroxina. La LH y la FSH estimulan la maduración gonadal y el ciclo hormonal. La HC ejerce efectos indirectos sobre el crecimiento a través de la elaboración del FCI-I en el hígado y las epífisis, así como efectos directos sobre el crecimiento a través de la proliferación de los condrocitos y efectos metabólicos directos, fundamentalmente en el tejido adiposo.

El abundante riego sanguíneo de la hipófisis se puede interrumpir durante periodos de estrés hipotensor intenso e hipoxia, que resulta en el síndrome de hipopituitarismo de Sheehan, descrito clásicamente tras la hipotensión intraparto pero posible en cualquier crisis hipovolémica o episodio de incremento de la presión intracraneal, como en el hipopituitarismo consecutivo a la recuperación de un edema cerebral que complica una cetoacidosis diabética [33]. Las arterias carótidas internas proporcionan las ramas vasculares que bañan la hipófisis. Los vasos porta hipofisarios, que se originan en los lechos capilares de la eminencia mediana y del tronco infundibular, abastecen la adenohipófisis [34].

Bioquímica y fisiología del eje HC/FCI-I/proteína que se une a FCI

Hormona del crecimiento

La HC humana es una proteína de cadena única, de 191 aminoácidos y 22 kDa, que contiene dos enlaces disulfuro intramoleculares [35]. La liberación de HC a partir de los somatotrofos de la hipófisis anterior está controlada por el equilibrio entre la hormona liberadora de HC estimulante (HCRH) y la somatostatina inhibidora procedente del hipotálamo. Este equilibrio es regulado por influencias neurológicas, metabólicas y hormonales; participan numerosos neurotransmisores y neuropéptidos entre los que destacan la vasopresina, la hormona liberadora de corticotropina, la hormona liberadora de tirotropina, el neuropéptido Y, la dopamina, la serotonina, la histamina, la noradrenalina y la acetilcolina. Responde a diversas circunstancias que afectan a la secreción de HC, como el sueño, el estado nutricional, el estrés y el ejercicio. Otras hormonas, entre las que destacan los glucocorticoides, los esteroides sexuales y la tiroxina, influyen también sobre la secreción de HC. Estas diversas influencias son importantes en la evaluación de la secreción de HC, que puede ser anormal a pesar de una función somatotrófica normal. La estimulación de la liberación de HC por la HCRH se produce a través de receptores de HCRH específicos. Además de los trastornos del receptor de HCRH registrados preliminarmente, se han descrito cuatro trastornos recesivos autosómicos, una mutación dominante autosómica y una forma ligada al cromosoma X de DHC aislada. La mayoría de los niños portadores de una mutación del gen HC1, cuya consecuencia es una ausencia total de HC, tratan a la rhHC inyectada como una proteína extraña y desarrollan resistencia después de unos pocos meses de tratamiento debido a los anticuerpos inactivadores que forman.

Se ha desarrollado un cierto número de hexapéptidos sintéticos, que reciben el nombre de péptidos liberadores de HC (PLHC); actúan sobre otros receptores para estimular la liberación de HC [36, 37]. Se ha aislado y clonado el ligando de aparición natural para el receptor de PLHC, grelina [38]. La grelina es única entre los péptidos de mamíferos en que precisa una modificación postranslacional para la activación. Esto implica la adición de un grupo octanilo de cadena recta, que confiere una propiedad hidrofóbica al N terminal que puede permitir la entrada de la molécula en el cerebro. Análogamente al PLHC sintético, la grelina se une con gran afinidad y especificidad a un receptor bien diferenciado acoplado a la proteína G [39]. Al contrario que la HCRH, la grelina se sintetiza fundamentalmente en el fondo gástrico [38], así como en el hipotálamo, el corazón, los pulmones y el tejido adiposo, y su receptor está más profusamente distribuido que el de la HCRH [40]. La grelina posee efectos metabólicos generalizados además de inducir la liberación de HCRH y actuar sinérgicamente con ésta en la estimulación de la liberación de HC a través del residuo serina 3 de la grelina. La grelina incrementa la liberación de prolactina, ACTH, cortisol y aldosterona y aumenta la ingestión de alimentos y la ganancia de peso [41].

Alrededor del 75% de la HC circulante se presenta en la forma de 22 kDa. El proceso de corte y empalme alternativo del codón 2 resulta en una eliminación de 11 aminoácidos y la formación de un fragmento de 20 kDa que da razón del 5 al 10% de la HC secretada. Entre otras formas circulantes destacan las HC desaminada, N-acetilada y oligomérica. Alrededor del 50% de la HC circula en estado libre y el resto está ligado principalmente a la proteína que se une a la HC (PUHC). Dado que los lugares de unión para el radioinmunoensayo de HC no son afectados por la PUHC, se miden tanto la HC unida como la HC libre [42].

PUHC y receptor de HC

A mediados de los años 80 se identificó en el suero del conejo y en el suero humano una PUHC de gran afinidad [43]; en trabajos independientes realizados en 1987 se halló que esta proteína ligante estaba ausente en los sueros de pacientes con resistencia a la HC [44, 45], que fueron identificados por una elevada concentración circulante de HC con un fenotipo de DHC grave. La constatación de que la PUHC en el suero del conejo correspondía a la PUHC citosólica hepática fue seguida

por la purificación, la clonación y la secuenciación de la PUHC humana [46]. Se comprobó que la PUHC humana era estructuralmente idéntica al dominio de unión a hormonas extracelulares del receptor de HC (RHC) unido a la membrana. Subsiguientemente se caracterizó el gen del RHC humano completo en el cromosoma 5 [47]. El RHC fue el primero en clonarse de una familia de receptores, entre los que destacan el receptor de PRL y numerosos receptores de citocinas. Miembros de esta familia comparten similitudes estructurales de ligando y receptor, en particular la necesidad de que el ligando se una a dos o más receptores o subunidades receptoras e interactúe con las proteínas transductoras de señales para activar las tirosincinasas [48].

En el humano, la PUHC es el producto proteolítico del dominio extracelular del RHC. Esta característica permite analizar la PUHC circulante como medida del RHC celular unido, que habitualmente se correlaciona con la función del RHC. La molécula de HC se une al RHC de la superficie celular, que dimeriza con otro RHC, de manera que una única molécula de HC está envuelta por dos moléculas de RHC [49]. Aunque el receptor intacto carece de actividad de tirosincinasa, se asocia estrechamente al JAK2, un miembro de la familia de cinasas Janus. JAK2 es activado por la unión de HC con el dímero del RHC, que resulta en la autofosforilación del JAK2 y en una cascada de fosforilación de proteínas celulares. Dentro de esta cascada están los transductores y activadores de señales de transcripción (TAST), que acoplan la unión de ligandos a la activación de la expresión génica y proteíncinasas activadas por mitógenos. En diversos sistemas se han examinado otras proteínas efectoras. Este es un mecanismo característico de la familia de receptores de HC/PRL/citocina [48, 50]. En la transducción humana de HC-RHC, TAST5b parece ser la proteína celular más importante activada. En seis pacientes de cinco familias se han descrito cinco mutaciones homocigóticas bien diferenciadas, con resultado de un retraso grave en el crecimiento y una incompetencia inmunitaria variable, lo que indica la importancia del TAST5b en la función de las citocinas, así como su papel fundamental en la transducción de HC-RHC [51].

El RHC en el humano es también sintetizado en forma truncada (RHCtr), que carece de la mayor parte del dominio intracelular. Aunque la cantidad de este RHCtr es escasa en relación con el RHC de longitud completa, se incrementa la liberación de PUHC a partir de esta isoforma [52]. Algunos de los cambios en la composición corporal que aparecen en el tratamiento de la DHC con HC pueden guardar relación con cambios en la expresión relativa del RHC y el RHCtr [53].

Se han descrito más de 50 mutaciones en el RHC en los aproximadamente 250 pacientes conocidos con insensibilidad a la HC, lo que resulta en un cuadro clínico idéntico al de la DHC grave, pero con elevación de las concentraciones séricas de HC [2, 51]. El informe de la caracterización del gen de RHC incluía la primera descripción de un trastorno genético del RHC, una eliminación de los exones 3, 5 y 6 [47]; la identificación de que la eliminación del exón 3 representaba una variante alternativamente cortada y empalmada sin significación funcional resolvió el dilema de explicar la eliminación de exones no consecutivos. En contraste con la variante alternativamente cortada y empalmada, que carece del exón 3, la primera mutación de este exón fue descrita en un paciente típico, carente de RHC, con heterocigosidad para una mutación sin sentido en el exón 4; los estudios familiares indican que la heterocigosidad para el mutante del exón 3 carece de efecto. Este estudio también plantea preguntas referentes al origen y la función de la variante con eliminación del exón 3. Más recientemente se halló que esta isoforma, presente en estado homocigótico o heterocigótico, se asociaba a una aceleración del crecimiento 1,7 a 2 veces mayor a partir de la administración de HC durante dos años de tratamiento en niños con baja estatura que habían sido pequeños para su edad gestacional o tenían una baja estatura idiopática. Además de la eliminación original de los exones 5 y 6, se ha descrito otra eliminación del exón 5 junto a numerosas mutaciones sin sentido, mutaciones de sentido erróneo, mutaciones por desplazamiento estructural, mutaciones de corte y empalme y una única mutación intrónica resultante en la inserción de un pseudoexón. Se ha descrito un cierto número de otras mutaciones que son polimorfismos o no han aparecido en el estado homocigótico o heterocigótico compuesto [54].

Las mutaciones puntuales, cuya consecuencia es una insensibilidad grave a la HC cuando se presentan en estado homocigótico o en estado heterocigótico compuesto, se asocian en su totalidad al fenotipo característico de DHC grave. Todo excepto unos pocos de los trastornos, resultan en niveles ausentes o extremadamente bajos de la PUHC. Cabe destacar la mutación de sentido erróneo D152H, que afecta al lugar de dimerización, permitiendo de este modo la producción del dominio extracelular en cantidades normales aunque el fallo de la dimerización en la superficie celular, que es necesaria para la transducción de señales y la producción de FCI-I. Dos trastornos que se encuentran próximos a [G223G] o dentro de [R274T], el dominio trasmembránico, resultan en niveles extremadamente elevados de PUHC. Estos trastornos interfieren con el corte y empalme normal del exón 8, que codifica el dominio trasmembránico, con el traslado del trascripto RHC maduro a la proteína truncada, que retiene la actividad de unión a HC pero no puede ser anclada a la superficie celular.

Como se ha indicado, todos estos trastornos homocigóticos, así como los heterocigotos compuestos, independientemente de que impliquen el dominio extracelular o el dominio trasmembránico y de que se asocien a una PUHC muy baja o no mensurable, resultan en un fenotipo típico de DHC grave. En contraste, la mutación intrónica presente en el estado heterocigótico en una madre y una hija con retraso en el crecimiento relativamente leve (ambas con valor de la desviación estándar, SDS, para la talla de –3,6) y resultante en un efecto negativo dominante sobre la formación de RHC, no se asocia a otras

características fenotípicas de DHC. Esta mutación de corte y empalme que precede al exón 9 resulta en un dominio intracelular extensamente atenuado, virtualmente ausente. Unos hermanos japoneses y su madre presentaban una mutación puntual heterocigótica similar del sitio de corte y empalme donante en el intrón 9, resultante también en un leve retraso en el crecimiento en comparación con la carencia del receptor HC (CRHC), pero con características fenotípicas definidas, aunque leves, de DHC. Los niveles de PUHC en los pacientes de raza blanca se encontraban en el límite superior de la normalidad en un análisis de unión a la HC radiomarcada y en los pacientes japoneses, en el doble del límite superior de la normalidad, utilizando un análisis de inmunofunción de ligandos. Estos mutantes de RHC heterocigóticos, transfectados en estirpes celulares permanentes, han mostrado una mayor afinidad para la HC en comparación con el RHC de tipo natural y longitud completa, con producción notablemente aumentada de PUHC. Cuando se transfectaba concomitantemente con RHC de longitud completa aparecía un efecto negativo dominante a partir de la sobreexpresión del RHC mutante y la inhibición de la fosforilación de la tiroxina inducida por HC y la activación de la transcripción. En las isoformas truncadas de presencia natural también se ha observado este efecto negativo dominante in vitro [54].

Se descubrió una nueva mutación puntual intrónica en una familia extremadamente consanguínea, con dos pares de primos afectados con insensibilidad a HC, PUHC positiva, baja estatura severa, pero sin los rasgos faciales de DHC o insensibilidad a HC grave. Esta mutación resultó en una inserción de 108-bp de un pseudoexón entre los exones 6 y 7, prediciendo una secuencia de aminoácidos de 36 restos, intraestructural. Esta es una región gravemente involucrada en la dimerización de los receptores.

De los aproximadamente 250 casos descritos de deficiencia típica de RHC, el origen étnico reside predominantemente en Oriente medio, la región mediterránea y Asia meridional. Casi el 50% son judíos orientales, tal como se describe en el trabajo original, o descendientes conocidos de judíos ibéricos que se convirtieron al catolicismo durante la inquisición española. Estos últimos representan la cohorte más extensa ($n > 70$) y el único grupo genéticamente homogéneo, en el que todos, excepto un sujeto, presentan la mutación en el lugar de corte y empalme E180, que también fue encontrada en un paciente israelí de herencia marroquí y, recientemente, en varios niños afectados de cuatro familias, cuya relación mutua desconocían previamente, procedentes de la región nororiental de Brasil [55]. La mayoría de los demás trastornos parecen ser muy específicos de familia, siendo la mutación R43X, observada en un único paciente ecuatoriano, otras dos mutaciones sin sentido (C38X, R217X) y la mutación de corte y empalme del intrón 4, las únicas descritas hasta la fecha que aparecen en poblaciones distintas, sobre bases genéticas diferentes, indicando manchas termoestésicas mutacionales [54].

Factor de crecimiento de tipo insulínico I

La mayor parte del efecto sobre el crecimiento que proporciona la HC en su nombre es en realidad un efecto de la producción de FCI-I [56, 57]. El FCI-I es un péptido básico con una cadena única de 70 restos y FCI-II, un péptido ligeramente ácido con 67 restos. Su estructura es similar a la de la proinsulina, con cadenas A y B conectadas por enlaces disulfuro y un péptido C conector; sin embargo, al contrario que la transformación postraslacional de la insulina, no se produce escisión del péptido C. Los dos FCI comparten aproximadamente 2/3 de sus posibles posiciones de aminoácidos y son homólogos a la insulina en un 50% [58, 59]. El péptido C conector tiene una longitud de 12 aminoácidos en la molécula de FCI-I y 8 aminoácidos en FCI-II; no presenta homología con la región comparable en la molécula de proinsulina. Los FCI también difieren de la proinsulina en presentar extensiones carboxi terminales. Estas similitudes y diferencias con respecto a la insulina explican la capacidad de los FCI para unirse al receptor de insulina y la capacidad de la insulina para unirse al receptor de FCI de tipo I, así como la especificidad de la unión de FCI a las proteínas que se unen a FCI (PUFCI).

Proteínas ligadoras de FCI

El FCI-I hepático circula casi por completo ligado a las PUFCI, mientras que sólo menos del 1% circula libre. Las PUFCI son una familia de 6 proteínas relacionadas estructuralmente con una gran afinidad para ligarse al FCI. Se han identificado como mínimo otras 4 proteínas relacionadas con una menor afinidad para los péptidos FCI, que se designan como proteínas relacionadas con PUFCI [60]. La principal proteína ligante, PUFCI-3, se une en torno al 90% del FCI-I circulante en un extenso complejo ternario (150–200 kDa) consistente en PUFCI-3, una subunidad ácido lábil (SAL), y la molécula de FCI. SAL y PUFCI-3 son producidas en el hígado como efecto directo de la HC. La SAL estabiliza el complejo FCI-PUFCI-3, reduce el paso de FCI-I al compartimento extravascular y amplía su vida media [61]. El resto del FCI ligado es un complejo de 50 kDa con predominio de PUFCI-1 y PUFCI-2. Las concentraciones de PUFCI-1 son controladas por el estado nutricional, tal como se refleja en los niveles de insulina, detectándose las concentraciones máximas de PUFCI-1 en el estado de ayuno hipoinsulinémico. La concentración circulante de PUFCI-2 es menos fluctuante y se encuentra parcialmente bajo el control del FCI-I.

Los niveles aumentan en la deficiencia de FCI-I debido a la insensibilidad a la HC, pero se incrementan adicionalmente en el tratamiento con FCI-I de tales pacientes [62].

Las PUFCI modulan la acción de FCI controlando el almacenamiento y la liberación de FCI-I en la circulación e influyendo sobre su unión a su receptor; además, facilitan el almacenamiento de los FCI en las matrices extracelulares y ejercen acciones independientes. Las PUFCI 1, 2, 4 y 6 inhiben la acción del FCI evitando la unión del FCI-I con su receptor específico. Se cree que la unión de la PUFCI-3 a las superficies ce-

lulares reduce su afinidad, suministrando efectivamente el FCI-I al receptor de FCI de tipo 1. La PUFCI-5 potencializa los efectos del FCI-I en diversas células. Su unión a las proteínas matriciales extracelulares permite la fijación de los FCI e incrementa la unión a la hidroxiapatita. Los FCI almacenados de esta forma en el tejido blando pueden intensificar la curación de las heridas. Se han demostrado in vitro mecanismos independientes del FCI para los efectos proliferativos de la PUFCI-1 y la PUFCI-3 y se ha comunicado la localización nuclear de la PUFCI-3. Además de la fosforilación de las PUFCI y la asociación a las superficies celulares, que determina la influencia de las PUFCI, la actividad proteásica específica, particularmente la que afecta a la PUFCI-3, es también importante en la modulación de la acción del FCI en tejidos efectores. La actividad proteolítica puede alterar la afinidad de la proteína ligante para FCI-I con el resultado de la liberación de FCI-I libre para unirse al receptor de FCI-I [63].

Receptores de FCI

La unión del FCI implica tres tipos de receptores: el receptor de insulina estructuralmente homólogo, el receptor de FCI de tipo 1 y el receptor distintivo de FCI-II de tipo 2/manosa-6-fosfato. Aunque aparecen variantes de corte y empalme y formas atípicas, no se ha demostrado que posean valor fisiológico; no obstante, los receptores híbridos insulina/FCI-I son ubicuitarios y pueden ser los receptores más importantes para FCI-I en algunos tejidos [63].

El receptor de FCI-I de tipo 1 y el receptor de insulina son heterotetrámeros consistentes en dos subunidades α, que contienen los sitios de unión, y dos subunidades β que contienen un dominio transmembránico, un sitio de unión a la adenosina trifosfato y un dominio de tirosincinasa que comprende el sistema de transducción de señales [63]. Aunque el receptor de FCI-I es capaz de fijar a FCI-I y FCI-II con gran afinidad, la afinidad para la insulina es aproximadamente 100 veces menor. Aunque el receptor de insulina posee una baja afinidad para FCI-I, éste está presente en la circulación a concentraciones molares equivalentes a 1.000 veces las de la insulina. Por lo tanto, incluso un pequeño efecto de tipo insulínico del FCI-I podría ser más importante que el de la propia insulina, si no fuera por las PUFCI que controlan la disponibilidad y la actividad del FCI-I. De hecho, la infusión intravenosa de FCI-I humano recombinante puede inducir hipoglucemia, especialmente en el estado carencial de PUFCI-3 [62]. Se desconoce el motivo por el cual el FCI-II y la manosa-6-fosfato comparten un receptor. Este receptor difiere del receptor de tipo 1 en ligarse sólo al FCI-II con gran afinidad y en absoluto al FCI-I con baja afinidad y a la insulina [63].

Papel que desempeña el eje HC/FCI-I en el crecimiento

El efecto sobre el crecimiento de la HC posee por lo menos tres componentes, cuyas contribuciones relativas son objeto de constante investigación. De estos componentes, los más familiares son el FCI-I, la PUFCI-3 y la SAL, dado que son sintetizados en el hígado y secretados en la circulación, lo que permite su medición como concentraciones circulantes. Aunque los demás efectos de la HC no son directamente mensurables, se infieren de numerosos datos de investigación animal y algunos de experimentación humana; éstos son la diferenciación de precondrocitos epifisarios y el incremento de la producción local (autocrina/paracrina) de FCI-I, que estimula de este modo la expansión clonal de los condrocitos diferenciables [2, 56, 57].

La importancia del FCI-I en el crecimiento intrauterino normal en el humano ha sido demostrada en un solo paciente con una eliminación parcial homocigótica del gen de FCI-I, en un paciente con mutación del gen de FCI-I resultante en elevados niveles circulantes de un FCI-I inefectivo y en dos pacientes con mutaciones del receptor de FCI-I, todos ellos con un importante retraso en el crecimiento intrauterino [2]. Las concentraciones de FCI-I y FCI-II en el suero del cordón umbilical se correlacionan con el peso en el momento del nacimiento y aumentan significativamente en lactantes de gran tamaño para la edad gestacional, en comparación con recién nacidos apropiados para la edad gestacional [64]. No obstante, la síntesis intrauterina del FCI-I no parece depender de la HC, dado que la mayoría de los pacientes con deficiencia severa de FCI-I, determinada genéticamente, debida a trastornos de la HCRH, a la CRHC o a mutaciones del gen de HC, presentan un crecimiento intrauterino normal o sólo mínimamente reducido. Sin embargo, en estas condiciones, la SDS para la longitud declina rápidamente después del nacimiento, demostrando la necesidad inmediata de la síntesis del FCI-I, estimulada por la HC, para el crecimiento postnatal [2]. La velocidad de crecimiento en ausencia de HC es aproximadamente la mitad de la normal, si bien en ocasiones se ha descrito que era normal o supranormal [65]. Este crecimiento manifiesto sin HC ha sido descrito en pacientes tras la resección de un craneofaringioma, en la displasia septoóptica, en niños obesos con DHC, en lactantes con deficiencia de HC y en pacientes sometidos a resección de diversos tumores del sistema nervioso central [66]. La velocidad del crecimiento normal o supranormal ha sido atribuida a hiperinsulinemia, a un incremento de los niveles de leptina o a hiperprolactinemia. No obstante, los niveles de PRL no se elevan uniformemente. La obesidad, o la rápida ganancia de peso, es un común denominador frecuente en estos pacientes, que muestran niveles bajos de HC frente a estímulos provocativos, así como niveles bajos de FCI-I, PUFCI-1 y PUFCI-3.

Los efectos metabólicos y de crecimiento de HC y FCI-I se comparan en la tabla 2. Además de los efectos directos ahorradores de proteínas y la síntesis y liberación de FCI-I proveniente del hígado, la HC estimula la producción autocrina y paracrina de FCI-I en otros tejidos, fundamentalmente en hueso y músculo. La HC produce un efecto directo sobre la diferenciación de los precondrocitos en condrocitos precoces que, a su vez, segregan FCI-I. Este FCI-I local estimula la expansión clonal y la maduración de los condrocitos, resultante del creci-

Tabla 2. Efectos metabólicos de la HC y el FCI-I

	HC	FCI-I
Secreción de HC	–	Disminuye
Producción de FCI-I	Aumenta	–
PUFCI-1	Disminuye	Disminuye
PUFCI-2	Disminuye	Aumenta
PUFCI-3	Aumenta	Sin efecto
Insulina		
Secreción	Aumenta	Disminuye
Sensibilidad	Disminuye	Aumenta
Producción hepática de glucosa	Aumenta	Disminuye
Captación muscular de glucosa	Disminuye	Aumenta
Lipólisis	Aumenta	Sin efecto[1]
Balance nitrogenado	Aumenta	Aumenta
Síntesis de proteínas	Aumenta	Aumenta

[1] Disminuye con dosis elevada.

miento [57]. Se estima que el 20% del crecimiento normal (es decir, el 40% del crecimiento estimulado por HC) es consecuencia del efecto directo de la HC sobre el hueso en fase de maduración y la producción autocrina/paracrina del FCI-I en este tejido. Esta hipótesis es sustentada por estudios terapéuticos en niños con CRHC en comparación con pacientes afectados de GCH [2]. Aunque se considera que FCI-II es un factor de crecimiento importante in útero, su papel en la vida extrauterina es dudoso; las concentraciones séricas de FCI-II discurren paralelamente a las de FCI-I.

La estimulación directa por la HC de la mitosis en células precursoras de cartílago de la placa de crecimiento, que poseen RHC, y la estimulación de la producción local de FCI-I llevaron a plantear la hipótesis de que el FCI-I autocrino/paracrino era el determinante principal del crecimiento corporal postnatal dependiente de HC y que el FCI-I hepático o endocrino actuaba predominantemente como regulador de la retroalimentación negativa de la secreción de HC [57]. En estudios subsiguientes en ratones con eliminación selectiva del gen de FCI-I hepático, se describió una ausencia de perturbación del crecimiento [2]. La eliminación del gen de SAL en ratones y su mutación en el humano resultan en concentraciones de FCI-I y PUFCI-3 circulantes muy bajas, si bien sólo una reducción del 15% del crecimiento postnatal en los ratones [61]. Es dudoso que llegara a producirse algún efecto sobre el crecimiento en los dos pacientes con mutaciones de la SAL, uno de los cuales alcanzó una estatura de –0,9 SDS y el otro, una talla que era 0,4 SDS superior a la talla parental media [2].

Conclusión

El estudio de la fisiología del crecimiento ha evolucionado desde las observaciones auxológicas, la descripción de síndromes dismórficos y la disfunción hormonal inferida con retraso en el crecimiento o, mucho menos frecuentemente, el crecimiento excesivo, hasta la medición razonablemente exacta de las hormonas que influyen sobre el crecimiento, la identificación de otros numerosos factores de crecimiento, el conocimiento del control del crecimiento óseo y la definición de la base molecular de los estados de crecimiento normales y anormales. Estos progresos abarcan únicamente medio siglo. Con las posibilidades rápidamente aceleradas del estudio hormonal y molecular continuará descifrándose la complejidad de los factores genéticos, hormonales y ambientales y su interacción en el proceso del crecimiento.

Bibliografía

1 Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, ed 6. Philadelphia, Saunders, 2005.
2 Rosenbloom AL: Recombinant human insulin-like growth factor-I (rhIGF-I) and rhIGF-I/rhIGF-binding-protein-3:new growth treatment options? J Pediatr 2007; 150:7–11.
3 Smith DW: Growth and Its Disorders. Philadelphia, Saunders, 1977.
4 Lampl M, Veldhuis JD, Johnson ML: Saltation and stasis: a model of human growth. Science 1992;258:801–803.
5 Smith DW, Truog W, Rogers JE, et al: Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. J Pediatr 1976;89:225–230.
6 Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG, Pollock BH: Growth in growth hormone insensitivity. Trends Endocrinol Metab 1994;5:296–303.
7 Root AW, Diamond FB Jr: Overgrowth syndromes: evaluation and management of the child with excessive linear growth; in Lifshitz F (ed): Pediatric Endocrinology, ed 5. New York, Informa Health Care, 2007, vol 2, pp 163–194.
8 Habicht J-P, Martorelli R, Yarborough C, et al: Height and weight standards for preschool children. Lancet 1974;i:1051–1052.
9 Martorelli R: Genetics, environment and growth: Issues in the assessment of nutritional status; in Velazquez A, Bourges H (eds): Genetic Factors in Nutrition. New York, Academic Press, 1985.
10 Olney RC, Bukulmez H, Bartels CF, et al: Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature. J. Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1229–1232.
11 Weber FT, Donnelley WH, Behar RL: Hypopituitarism following extirpation of a pharyngeal pituitary. Am J Dis Child 1977;131: 525–528.
12 Junqueira LC, Carneiro J: Basic Histology, ed 3. Los Altos, Lange Medical, 1980, pp 410–420.
13 Cohen LE: Genetic regulation of the embryology of the pituitary gland and somatotrophs. Endocrine 2000;12:99–106.

14 Dattani M, Martinez-Barbera J-P, Thomas PQ: Mutations in the homeobox gene HESX1/HESX1 associated with septo optic dysplasia in human and in mouse. Nat Genet 1998;19:125–133.
15 Cohen RN, Cohen LE, Botero D, et al: Enhanced repression by HESX1 as a cause of hypopituitarism and septooptic dysplasia. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4832–4839.
16 Cohen LE, Radovick S: Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. Endocr Rev 2002;23:431–442.
17 Zhadanov AB, Bertuzzi S, Taira M, et al: Expression pattern of the murine LIM class homeobox gene Lhx3 in subsets of neural and neuroendocrine tissues. Dev Dyn 1995;202: 354–364.
18 Netchine I, Sobrier M-L, Krude H, et al: Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. Nat Genet 2000;25:182–186.
19 Machinis K, Pantel J, Netchine I, et al: Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. Am J Hum Genet 2001;69:961–968.
20 Roessler EYZ, Mullor JL, Casas E, et al: Loss-of-function mutations in the human GLI2 gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:13424–13429.
21 Solomon NM, Nouri S, Warne GL, et al: Increased gene dosage at Xq26–q27 is associated with X-linked hypopituitarism. Genomics 2002;79:553–559.
22 Solomon NM, Ross SA, Morgan T, et al: Array comparative genomic hybridisation analysis of boys with X linked hypopituitarism identifies a 3.9 Mb duplicated critical region at Xq27 containing SOX3. J Med Genet 2004;41:669–678.
23 Laumonnier F, Ronce N, Hamel BC, et al: Transcription factor SOX3 is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency. Am J Hum Genet 2002;71: 1450–1455.
24 Woods KS, Cundall M, Turton J, et al: Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism. Am J Hum Genet 2005;76:833–849.
25 Bottner A, Keller E, Kratzsch J, et al: PROP1 mutations cause progressive deterioration of anterior function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5256–5265.
26 Reynaud R, Chadli-Chaieb M, Vallette-Kasic S, et al: A familial form of congenital hypopituitarism due to a PROP1 mutation in a large kindred: phenotypic and in vitro functional studies. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:5779–5786.
27 Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, et al: Pituitary magnetic resonance imaging in fifteen patients with PROP1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2200–2206.
28 Rosenbloom AL, Selman-Almonte A, Brown MR, et al: Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of PROP-1 gene. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:50–57.
29 Turton JP, Reynaud R, Mehta A, et al: Novel mutations within the POU1F1 gene associated with variable combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4762–4770.
30 Maheshwari HG, Silverman BL, Dupuis J, Baumann G: Phenotypic and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the GH releasing hormone receptor: dwarfism of Sindh. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:4065–4074.
31 Murray RA, Maheshwari HG, Russell EJ, Baumann G: Pituitary hypoplasia in patients with a mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene. Am J Neuroradiol 2000;21:685–689.
32 Salvatori R, Fan X, Phillips JA 3rd, 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.
33 Keller RJ, Wolfsdorf JI: Isolated growth hormone deficiency after cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1987;316:857–859.
34 Netter FH: The CIBA Collection of Medical Illustrations. Vol 4: Endocrine System and Selected Metabolic Diseases. Chicago, Donnelley & Sons, 1964, section 1, plate 2.1.
35 Lewis UJ, Singh RNP, Tutwiler GH, et al: Human growth hormone: a complex of proteins. Recent Prog Horm Res 1980;36:477–508.
36 Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Hong A: On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. Endocrinology 1984;114:1531–1536.
37 Goth MI, Lyons CE, Canny BJ, Thorner MO: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptides, growth hormone (GH) releasing peptide and GH releasing hormone stimulate GH release through distinct pituitary receptors. Endocrinology 1992;130:939–944.
38 Kojima M, Hosada H, Date Y, et al: Ghrelin is a growth hormone releasing acetylated peptide from stomach. Nature 1999;402: 656–660.
39 Bowers CY: Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1464–1469.
40 Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al: The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:881–887.
41 Konturek PC, Konturek JW, Czesnikiewicz-Guzik M, et al: Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. J Physiol Pharmacol 2005; 56(suppl 6):5–25.
42 Postel-Vinay MC, Kelly PA: Growth hormone receptor signalling. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1996;10:323–326.
43 Ymer SI, Herrington AC: Evidence for the specific binding of growth hormone to a receptor like protein in rabbit serum. Mol Cell Endocrinol 1985;41:153–161.
44 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.
45 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.
46 Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, et al: Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. Nature 1987;330:537–543.
47 Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, 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.
48 Kelly PA, Nagano M, Sotiropoulos A, et al: Growth hormone-prolactin receptor gene family; in Shiverick KT, Rosenbloom AL (eds): Human Growth Hormone Pharmacology: Basic and Clinical Aspects. Boca Raton, CRC Press, 1995, pp 13–28.
49 de Vos AM, Ultsch M, Kossiakoff AA: Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. Science 1992;255:306–312.
50 Campbell GS: Growth-hormone signal transduction. J Pediatr 1997;131:S42–S44.
51 Rosenfeld RG, Belgorosky A, Camacho-Hubner C, et al: Defects in growth hormone receptor signaling. Trends Endocrinol Metab 2007;18:134–141.
52 Dastot F, Sobrier ML, Duquesnoy P, et al: Alternative spliced forms in the cytoplasmic domain of the human growth hormone (GH) receptor regulate its ability to generate a soluble GH binding protein. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:10723–10728.
53 Fisker S, Kristensen K, Rosenfalck AM, et al: Gene expression of a truncated and the full-length growth hormone (GH) receptor in subcutaneous fat and skeletal muscle in GH-deficient adults: impact of GH treatment. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:792–796.
54 Rosenbloom AL, Connor EL: Hypopituitarism and other disorders of the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis; in Lifshitz F (ed): Pediatric Endocrinology, ed 5. New York, Informa Health Care, 2007, vol 2, pp 65–99.

55 de Lima Jorge AA, de Menezes Filho HC, Soares Lins TS, et al: Founder effect of E180-splice mutation in growth hormone receptor gene (GHR) identified in Brazilian patients with GH insensitivity. Arq Bras Endocrinol Metabol 2005;49:384–389.
56 van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM: Systemic and local regulation of the growth plate. Endocr Rev 2003;24:782–801.
57 Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J: Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. Endocr Rev 1987;8:426–438.
58 Rinderknecht E, Humbel RE: The amino acid sequence of human insulin like growth factor I and its structural homology with proinsulin. J Biol Chem 1978;253:2769–2776.
59 Rinderknecht E, Humbel RE: Primary structure of human insulin like growth factor II. FEBS Lett 1978;89:283–287.
60 Baxter RG, Binoux MA, Clemmons DR, et al: Recommendations for nomenclature of the insulin-like growth factor binding proteins superfamily. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3213.
61 Domene HM, Bengolea SV, Jasper HG, Boisclair YR: Acid-labile subunit deficiency: phenotypic similarities and differences between human and mouse. J Endocrinol Invest 2005;28(suppl):43–46.
62 Vaccarello MA, Diamond FB Jr, Guevara-Aguirre J, et al: Hormonal and metabolic effects and pharmacokinetics of recombinant human insulin-like growth factor-I in GH receptor deficiency/Laron syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:273–280.
63 Collett-Solberg PF, Cohen P: Genetics, chemistry, and function of the IGF/IGFBP system. Endocrine 2000;12:121–136.
64 Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, et al: Insulin like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1548–1555.
65 Geffner ME: The growth without growth hormone syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1996;25:649–663.
66 Phillip M, Moran O, Lazar L: Growth without growth hormone. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15(suppl 5):1267–1272.