

Sistema hormona del crecimiento-efector y su rol en el crecimiento infantil

Verónica Mericq G.¹; Fernando Cassorla G.¹

Resumen

La consulta por retraso del crecimiento es muy frecuente en pediatría. En la última década se han efectuado importantes avances en la comprensión de los mecanismos hormonales que regulan el crecimiento infantil. Este artículo tiene por objeto hacer una actualización sobre el sistema hormona de crecimiento (GH)-efector. Se revisan los mecanismos de control hipotalámico de la secreción de GH (factor liberador de GH y somatostatina), secreción hipofisaria de GH, la proteína ligadora de GH (GHBP), el receptor de GH y sus efectores periféricos (IGFs e IGF3PS). Se analizan las repercusiones clínicas de las alteraciones de cada uno de estos componentes, que pueden conducir a una falla en el crecimiento durante la infancia.

(**Palabras clave:** crecimiento, receptores de hormona de crecimiento.)

Growth hormone-effector systems role in children's growth

Growth failure is a frequent occurrence pediatrics. During the last decade there have been important advances in our understanding of the hormonal mechanisms which regulate growth during childhood. The goal of this article is to offer an update about the growth hormone (GH)-effector system. We review the mechanisms which underlie the hypothalamic control of growth hormone secretion (GH releasing factor and somatostatin), pituitary secretion of GH, GH binding protein (GHBP), GH receptor and its peripheral effectors (IGFs and IGF3PS). We analyze the clinical consequences of abnormalities in this system, which can lead to growth failure during childhood.

(**Key words:** growth, growth hormone receptors.)

La consulta por retraso del crecimiento es muy frecuente en pediatría. Este artículo tiene por objeto hacer una actualización sobre los avances en nuestra comprensión sobre el sistema hormona de crecimiento-efector. Esta revisión es necesaria, ya que para evaluar un niño que consulta por talla baja es importante conocer los mecanismos fundamentales que son responsables del crecimiento infantil.

Las causas de baja estatura más frecuentes son las llamadas "variantes normales del crecimiento". Estas corresponden fundamentalmente a la talla baja familiar y al retraso constitucional

del crecimiento. En el primer caso existen claros antecedentes familiares de baja estatura y la curva de crecimiento tiende a ser inferior pero paralela al percentil 5. En el segundo caso existe una historia familiar de retraso del desarrollo puberal y la curva de crecimiento tiende a desviarse por debajo del percentil 5 a partir del segundo año de vida. La edad ósea es concordante con la cronológica en la talla baja familiar y es menor en el retraso constitucional. Debido a ello, el pronóstico de talla tiende a ser superior en los casos constitucionales. Cabe mencionar que, en algunos pacientes, ambos cuadros clínicos pueden coexistir, lo que puede acentuar el retardo de la talla.

Otras causas de retraso del crecimiento incluyen una variedad de enfermedades sistémicas que pueden afectar a diversos órganos, altera-

1. Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Campus Centro, Universidad de Chile. Financiado en parte por proyecto Fondecyt 1940543.

ciones nutricionales, anomalía de los cromosomas como la del síndrome de Turner, displasias óseas de diversos tipos —que a veces pueden ser sutiles— y retraso del crecimiento intrauterino. Las enfermedades del sistema endocrino que pueden causar talla baja son las alteraciones del sistema hormona de crecimiento-efector, el hipotiroidismo y el hipercortisolismo. En estos casos, la curva de crecimiento muestra importante desviación por debajo del canal de crecimiento previo y la edad ósea está muy atrasada. En el hipercortisolismo existe además significativa ganancia de peso asociada a la talla baja. Los elementos clínicos y de laboratorio más fundamentales para evaluar a un paciente con retraso del crecimiento son la cuidadosa anamnesis personal y familiar, que incluya el estudio de la curva de peso y de talla; un completo examen físico con especial atención al fenotipo y a las proporciones de los segmentos corporales; exámenes generales (hemograma, perfil bioquímico, caroteno, orina, coproparasitológico) y la radiografía de mano para determinar la edad ósea. Con estos elementos es posible efectuar un diagnóstico etiológico en la mayoría de los pacientes con talla baja. En la figura 1 se muestra un esquema de orientación al diagnóstico en un niño con talla baja.

Diversas hormonas están involucradas en la regulación del crecimiento. El eje de la hormona de crecimiento-efector es fundamental durante la niñez y adolescencia y debe funcionar en forma óptima para que las personas alcancen una talla final normal. En los años más recientes nuestro conocimiento sobre este sistema ha aumentado notablemente debido al descubrimiento de numerosos factores que participan en él. Su esquema simplificado se muestra en la figura 2, mientras en la tabla 1 se describen sus componentes.

Hipotálamo

La secreción de hormona de crecimiento (GH) por la hipófisis anterior es el resultado de la interacción de dos péptidos hipotalámicos: el factor liberador de GH o GHRH¹ y la somatostatina o factor inhibidor. La interacción recíproca entre ambos sobre los somatotropos pituitarios determina la pulsatilidad de la secreción de GH. Esta intermitencia en la secreción de hormona de crecimiento hace que la medición de sus concentraciones plasmáticas basales no sea muy útil, ya que tienden a ser bajas. Por este

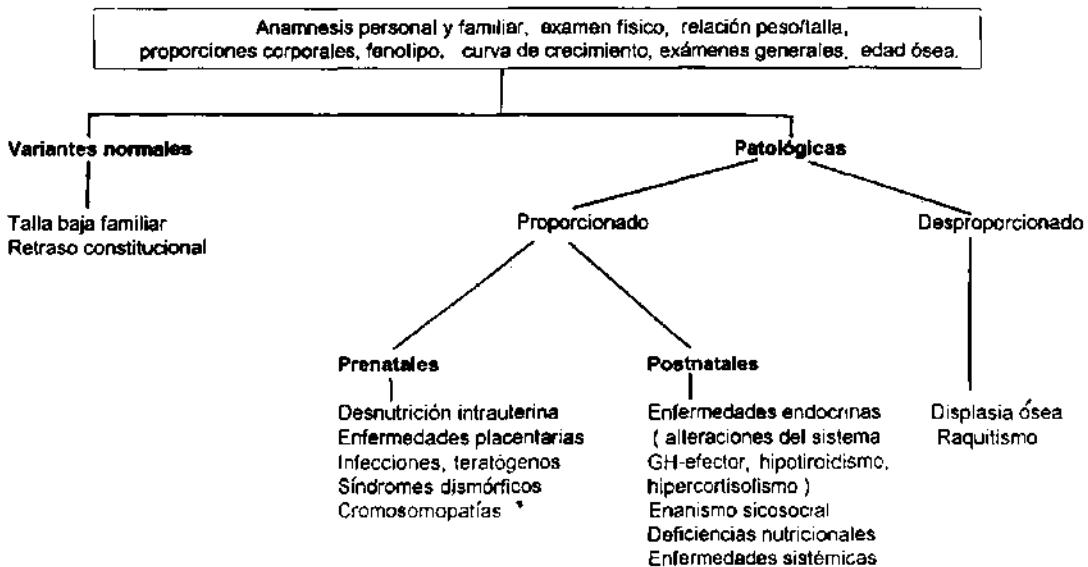


Figura 1: Esquema básico de orientación diagnóstica para un niño que consulta por baja estatura.

motivo se han diseñado estrategias para establecer el diagnóstico de deficiencia de GH estimulando su secreción con diversos fármacos que actúen modulando la secreción de factor liberador o la de somatostatina. De esta manera se puede evaluar la reserva hipofisaria para la secreción de GH en un niño con talla baja. Desafortunadamente las pruebas de estímulo para GH dan resultados tan variables que son escasamente reproducibles aun en el mismo individuo². Esta variabilidad parece depender, entre otros factores, de la secreción basal de somatostatina, del estado nutricional, del sexo y del grado de desarrollo puberal de cada sujeto y limita la utilidad de las pruebas de estímulo para evaluar pacientes con baja estatura, pues no hay consenso en los puntos de corte para hacer el diagnóstico. Se ha intentado diagnosticar la deficiencia de GH midiendo sus concentraciones basales en la sangre por períodos de varias horas o en la orina obtenida de recolecciones, pero la estrategia tampoco ha sido muy exitosa, obligando a buscar otras variables para determinar la función del eje hormona de crecimiento-efector³.

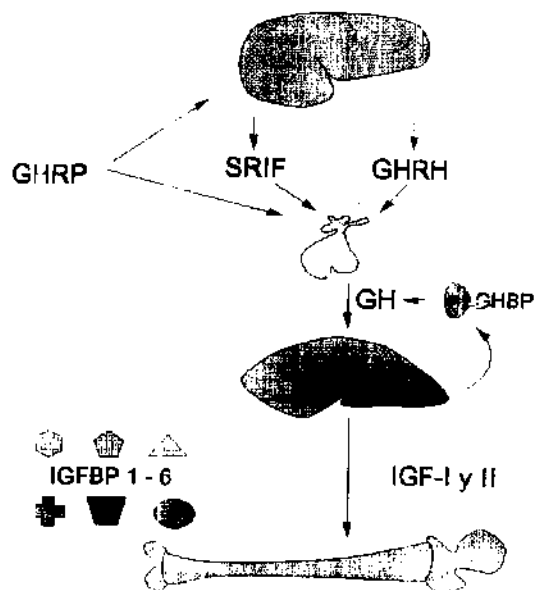


Figura 2: Esquema del sistema hormona del crecimiento-efector. GHRP: péptido liberador de hormona de crecimiento; SRIF: somatostatina; GHRH: factor liberador de hormona de crecimiento; GHBP: proteína ligadora de hormona de crecimiento; IGF-I y II: factores de crecimiento insulino similares; IGFBP 1-6: proteínas transportadoras de IGFs.

Tabla 1

Componentes del sistema hormona de crecimiento-efector

Factor	Localización genética (cromosoma)	Descripción
Factor liberador	7p14	Proteína de 40 y 44 aa
Somatostatina	3	Proteína de 14 y 28 "
Receptor de factor liberador	6	Proteína de 401 aa
PI-I	3p11	Proteína de 291 "
Hormona de crecimiento	7	Proteína de 191 "
Receptor de GH y proteína ligadora de GH	5	Proteína de 610 "
IGF-I	12q	
IGF-II	11p	
IGF-Ir	15	Subunidad α 706 aa; β 626 aa
IGFBP1	7p	Proteína de 25 aa
IGFBP2	2q	Proteína de 39 "
IGFBP3	7	Proteína de 27 "
IGFBP4	17	Proteína de 21 "
IGFBP5	5	Proteína de 20 "
IGFBP6	12	Proteína de 27 "

aa: aminoácido. IGF: factor de crecimiento semejante a insulina; BP: proteína ligante.

Factor liberador de hormona de crecimiento

El factor liberador de hormona de crecimiento (GHRH) es un péptido, secretado por el núcleo arcuato del hipotálamo, que pertenece a la familia de los secretores de glucagón. Las proyecciones axonales de las neuronas hipotalámicas de ese núcleo liberan al péptido en el plexo primario del sistema vascular portal pituitario y ejercen su acción sobre los somatotrofos pituitarios. En el hipotálamo humano parecen existir dos formas de GHRH, una de 44 y otra de 40 aminoácidos, aunque la actividad biológica del péptido radica fundamentalmente en sus primeros 29 aminoácidos⁴, lo que permite utilizar el péptido truncado de 29 aminoácidos como estímulo para la secreción de GH. La función principal del factor liberador de GH es regular la frecuencia y amplitud de los pulsos de GH. Para que el GHRH hipotalámico pueda ser sintetizado y secretado son fundamentales algunos factores regulatorios de transcripción, tales como las hormonas tiroideas y los glucocorticoides. Asimismo tanto la secreción de somatostatina como del factor liberador están moduladas por una gran variedad de neurotransmisores, otras hormonas y factores nutricionales. Algunas de estas sustancias se utilizan como estímulos farmacológicos para determinar la reserva de GH en los pacientes con talla baja. Sus efectos se presentan en la tabla 2, donde se mencionan aquellas que se utilizan en la práctica clínica como pruebas funcionales para estimular la secreción de GH.

Factor inhibidor de la liberación de hormona de crecimiento

El factor inhibidor de la liberación de hormona de crecimiento o somatostatina se encontró inicialmente en el núcleo periventricular hipotalámico, pero también se ha aislado del tracto gastrointestinal entre otros tejidos. Es una hormona cuyo efecto es principalmente inhibitorio, no sólo de la secreción de GH, sino también de tirotrófina, insulina y glucagón. Se sabe que su secreción tónica produce niveles basales que pueden variar en un mismo individuo y de un individuo a otro. Cuando el tono somatostatínérgico de un niño es elevado, como se observa en los niños con sobrepeso, los niveles de GH tienden a ser bajos, lo que puede hacer sospechar en forma errónea que padecen de una deficiencia de GH, y lo opuesto ocurre cuando la secreción basal de somatostatina es baja. Sobre este tono nasal de somatostatina ejerce su efecto el factor liberador de GH, lo que determina la frecuencia y amplitud de los pulsos de GH.

Una vez secretados el factor liberador y la somatostatina, ellos unen a sus receptores en los somatotrofos de la adenohipófisis. El receptor del factor liberador está acoplado a una proteína G estimuladora y en el caso de la somatostatina, el receptor está acoplado a proteína G inhibitoria. Estas proteínas G están asociadas a diversos receptores de hormonas y su función es activar o inhibir la adenilciclasa, regulando de esta manera los niveles de AMP cíclico intracelular. La

Tabla 2

Reguladores de la secreción de factor liberador y somatostatina

Factores nutricionales:	
Aminoácidos básicos (arginina)	Inhiben somatostatina
Hipoglicemia (insulina)	Inhiben somatostatina
Acidos grasos	Aumentan somatostatina
Neurotransmisores:	
Alfa 2 (clonidina)	Inhiben somatostatina
Dopaminérgicos (L-dopa)	Inhiben somatostatina
Colinérgicos	Inhiben somatostatina
Beta agonistas	Estimulan somatostatina
Gabaérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos	Inhiben factor liberador
IGF-1 y GH	Inhiben factor liberador

unión del factor liberador a su receptor en el somatotropo produce un incremento de los niveles de AMP cíclico y de calcio intracelular. El primero promueve la síntesis de GH, mientras el segundo estimula su secreción.

Existen alteraciones en la secreción del factor liberador de GH y en la función de su receptor que constituyen la causa de la talla baja observada en algunos pacientes con deficiencia de GH. Estos pacientes producen GH en respuesta al factor liberador, lo que demuestra que su defecto reside en el hipotálamo y no en la glándula pituitaria. En un sentido estricto, ellos no son deficientes de GH, ya que su hipófisis es capaz de producirla, sino que les falta el estímulo del factor liberador⁵. Muchos de estos pacientes han sido tratados en forma crónica con factor liberador en lugar de hormona del crecimiento, con buenos resultados. Recientemente se publicó una experiencia mundial con un importante número de pacientes prepuberales deficientes de GH, cuya velocidad de crecimiento aumentó desde un promedio de 4,1 cm/año antes del tratamiento a 8 cm/año a los 6 meses y a 7,2 cm/año a los 12 meses de tratamiento con factor liberador⁶. Nuestro grupo trató a 11 niños prepuberales deficientes de hormona de crecimiento con factor liberador con y sin atenolol, un bloqueador β 1 adrenérgico que inhibe la secreción de somatostatina. Los pacientes se trataron durante 2 años en un régimen de doble ciego cruzado y se observó un mayor incremento en la velocidad de crecimiento los tratados con factor liberador y atenolol⁷. Esto sugiere que se obtienen mejores resultados cuando se estimula la secreción de GH con factor liberador y se inhibe la secreción de somatostatina con otro fármaco y demuestra que la terapia con factor liberador puede ser efectiva en muchos niños deficientes de GH, por lo que diversos grupos están tratando de simplificarla para optimizar los resultados.

Basándose en la observación que la deficiencia del factor liberador ocurre en más de la mitad de los niños actualmente catalogados como deficientes de GH, varios grupos de investigadores han intentado buscar una alteración en la estructura del gen del factor liberador que explique la escasa secreción de dicho factor en estos casos. Sin embargo no han tenido éxito hasta el momento⁸, por lo que no se ha dilucidado aún el

mecanismo que interfiere con la secreción de factor liberador en estos pacientes.

Recientemente se ha descrito una mutación en el receptor del factor liberador que causa un severo retraso del crecimiento en una población consanguínea de Pakistán. Como sería de esperar, en estos pacientes no aumentan los niveles de GH al ser estimulados con factor liberador. Por este motivo se sospechó que su defecto podría residir en el receptor de dicho factor. Como existe un modelo animal (el *little mouse*) que posee un defecto en dicho receptor que causa un severo retraso del crecimiento, se estudiaron las regiones génicas que codifican la porción extracelular del receptor del factor liberador en los pacientes de Pakistán y se encontró una mutación en esa zona^{9,10}. Estos pacientes no crecen debido a que el factor liberador no puede ejercer su efecto biológico al interactuar con un receptor defectuoso. Por lo tanto no son candidatos a tratamiento con factor liberador, sino con GH.

Durante los últimos años se ha descubierto que en la regulación de la síntesis y liberación de GH también participaría otro péptido, derivado de la encefalina, péptido liberador de GH que parece estimular su secreción actuando tanto a nivel hipotalámico como hipofisiario^{11,12}. Recientemente se han sintetizado varios análogos del péptido liberador de GH que corresponden a compuestos de origen benzolactámico¹³ y parecen actuar a través de un receptor distinto al del factor liberador¹⁴. La importancia de estos nuevos secretagogos de GH reside en que su mecanismo de acción es diferente al del factor liberador y pueden ejercer su efecto por vía nasal u oral. Desgraciadamente, la GH y el factor liberador no son efectivos por estas vías y deben ser administrados vía parenteral.

Actualmente el péptido liberador y un estimulador benzolactámico de GH están siendo utilizados en el Instituto de Investigaciones Materno Infantiles en investigaciones dirigidas a niños deficientes de GH. Dentro de estos proyectos tratamos durante 8 meses con distintas dosis de péptido liberador a 6 niños deficientes de hormona de crecimiento. En ellos se observó un incremento en su velocidad de crecimiento y en las concentraciones promedio de GH durante la administración de péptido liberador¹⁵. En caso de ser efectivos durante tratamientos más prolongados, estos nuevos fármacos podrían re-

volucionar el manejo de los niños con talla baja, ya que podrían constituir una terapia sencilla, de bajo costo y efectiva por vía oral.

Hipófisis

Los somatotropos constituyen 50% de las células de la hipófisis anterior. Para que los somatotropos se diferencien a partir de las células originales de la adenohipófisis, debe actuar un factor de transcripción hipofisiario llamado PIT-1. El PIT-1 es una proteína responsable de la diferenciación y proliferación no sólo de los somatotropos, sino también de los lactotropos que producen prolactina y de los tireotropos que producen tirotrófina. Se han descrito mutaciones en el gen de este factor de transcripción que son responsables de severo retraso del crecimiento en niños, causado por acentuadas deficiencias de GH, TSH y prolactina¹⁶. Estos pacientes muestran crecimiento pobre prenatal y postnatal e importante retraso en la maduración ósea, probablemente debido a la deficiencia combinada de GH y hormonas tiroideas.

El gen de la GH está localizado en el cromosoma 17q y es uno de cinco genes que codifican diversas formas de GH relacionadas estructuralmente. La GH-1 es el más importante ya que se expresa en la glándula pituitaria y da origen a la hormona de crecimiento que circula en el to-

rrente sanguíneo. Los otros cuatro genes se expresan en otros tejidos, en especial en la placenta. Entre estos genes existe alta homología, lo que sugiere que derivan de un tronco ancestral común. El gen GH-1 está compuesto de cinco exones (zonas del gen que se traducen) y da origen a dos tipos de GH: GH de 191 aminoácidos en alrededor de 90% y GH de 176 aminoácidos en alrededor de 10%. Existen varios defectos moleculares descritos en el gen de la GH, como deleciones mayores o defectos puntuales que tienen diferentes formas de expresión clínica y patrones de herencia. Todos los pacientes con alteraciones del gen de GH muestran disminución muy marcada de la velocidad de crecimiento. Los diversos cuadros clínicos causados por alteraciones en el gen de GH se presentan en la tabla 3.

La GH comenzó a ser utilizada para tratar niños con deficiencia de ella hace aproximadamente 40 años. Inicialmente la hormona utilizada era hipofisiaria. A partir de 1985 se ha utilizado GH sintética, porque en algunos pacientes que usaron GH de origen pituitario se detectaron casos de demencia tipo Creutzfeldt Jacob, después de un largo período de latencia. Ello fue causado probablemente por la contaminación, con el agente de la enfermedad, de las glándulas pituitarias procesadas para obtener GH. La fabricación de GH por ingeniería genética ha eliminado este problema y aumentado la

Tabla 3

Alteraciones en el gen de la hormona de crecimiento

Tipo	Herencia	GH endógena	Respuesta a GH	Defecto molecular
IGHD				
IA	Autosómica recesiva	Ausente	Variable	Delección de ambos alelos del gen de GH
IB	Autosómica recesiva	Disminuida	Presente	Mutaciones del gen de GH
II	Autosómica dominante	Disminuida	Presente	Mutaciones del gen de GH
III	Ligada a X	Disminuida	Presente	Mutaciones en X
Panhipopituitarismo				
I	Autosómica recesiva	Disminuida	Presente	Algunas mutaciones en PIT-1
IB	Autosómica recesiva o dominante	Ausente	Presente	Algunas mutaciones en PIT-1
II	Ligada a X	Disminuida	Presente	

disponibilidad de la hormona, que se ha comenzado a utilizar en otros problemas clínicos. La indicación más apropiada es en los niños con deficiencia de GH, en quienes se obtiene un incremento en su velocidad de crecimiento desde un nivel inferior a 4 cm/año a alrededor de 10 cm/año durante el primer año de tratamiento, para disminuir algo esta respuesta en los años posteriores¹⁷. Después de varios años de tratamiento se obtiene una ganancia neta en la estatura final de estos pacientes de alrededor de 15 cm. También se ha utilizado la GH en niñas con síndrome de Turner. Varios estudios demuestran aumento sostenido en la velocidad de crecimiento de estas pacientes durante el tratamiento. En uno la estatura final fue 8 cm superior a la pronosticada antes de administrar GH¹⁸. También se ha intentado mejorar la estatura de niños con talla baja familiar o con talla baja secundaria a retraso de crecimiento intrauterino con GH. En algunos de estos pacientes se han observado mejorías transitorias de su velocidad de crecimiento, pero aún no se ha podido establecer con certeza si el tratamiento mejora la estatura final^{19,20}. Cabe mencionar que algunos pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo, epifisiólisis o aun hipertensión endocraneana con GH, por lo que este tratamiento debe ser aplicado sólo en casos muy seleccionados bajo un control muy estricto^{21,22}.

Una vez secretada, la GH es transportada por dos proteínas ligantes llamadas GHBP (GH *binding proteins*). Una de ellas de baja afinidad y alta capacidad y la otra de alta afinidad y baja capacidad. Esta última es la proteína específica, y tiene mayor importancia. La secuencia nucleotídica de la proteína ligadora de alta afinidad es idéntica al dominio extracelular del receptor de GH. Ella parece actuar como reservorio de GH y modula la acción de la hormona sobre sus receptores periféricos. Debido a que su concentración guarda relación con los niveles de receptores en diversos tejidos, es posible obtener información indirecta sobre las concentraciones de receptores tisulares para la GH midiendo los niveles de su proteína ligadora (GHBP). Probablemente sea necesario medir los niveles circulantes de esta proteína para poder interpretar la suficiencia en la secreción de GH en un paciente con talla baja. Cabe mencionar que existe correlación entre la edad y el estado nutricional de un niño con su concentración de

GHBP, por lo que es muy importante considerar estas variables al medir los niveles de ésta.

Tejidos periféricos

Cada molécula de GH tiene dos sitios de unión para su receptor, por lo que al unirse la GH al receptor se produce la dimerización de dos receptores como primer paso en el proceso de traducción de la señal. Una vez dimerizado el receptor, se produce la fosforilación de tirosinas intracelulares, proceso catalizado fundamentalmente por una proteinkinasa que pertenece a la familia de kinasas Janus llamada JAK2. Esta desencadena la fosforilación de varias proteínas con residuos de tirosina, iniciando una cascada de eventos que conduce a diversos procesos de diferenciación, crecimiento celular y regulación metabólica.

La importancia clínica de las alteraciones del receptor de GH se visualizó hace ya más de 3 décadas cuando Laron²³ describió los primeros casos de enanismo causado por resistencia a la GH. Estos pacientes muestran severo retraso de crecimiento asociado a un fenotipo caracterizado por frente abombada, fascias infantil, puente nasal bajo, voz aguda y obesidad centrípeta (figura 3). Paradójicamente, estos niños poseen altos niveles de GH, pero bajas concentraciones de IGF-1, que es uno de los efectores de GH (figura 2). Por este motivo se sospechó que su defecto podría residir en el receptor de GH, lo que produciría insensibilidad a la acción de esta hormona. Posteriormente se demostraron mutaciones en la zona del gen que codifica para el dominio extracelular del receptor de GH en estos pacientes. Esta zona es idéntica a la proteína ligadora de alta afinidad de GH, que parece originarse por fragmentación proteolítica del receptor. Por este motivo los niveles de la proteína ligante de alta afinidad tienden a estar bajos en la mayoría de estos pacientes. Sin embargo, recientemente se han identificado otros pacientes con insensibilidad a GH cuyo defecto no se encuentra en la porción extracelular del receptor, sino en su porción transmembranosa o intracelular, por lo que algunos de ellos pueden tener niveles de proteína ligante normales o aun elevados^{24,25}.

Existe una amplia gama de sensibilidad a la GH, causada por distintos niveles de función del

receptor de GH. Algunos niños con aparente talla baja idiopática poseen concentraciones de proteína ligante de GH de alta afinidad y de IGF-1 disminuidas, asociadas con niveles circulantes de GH elevados²⁶. Este cuadro es sugerente de insensibilidad parcial a la GH, lo que ha sido confirmado al estudiar la estructura genómica del receptor de GH y encontrar mutaciones que producen insensibilidades parciales a la GH. Estas mutaciones modifican las constantes de afinidad de la proteína ligante y del receptor a la GH²⁷. Estos hallazgos sugieren que

algunos niños de baja estatura actualmente catalogados como "idiopáticos" sufren de insensibilidad parcial a la GH, que podría ser corregida con IGF-1. Estos pacientes no serían buenos candidatos a tratamiento con GH debido a que muestran una resistencia a dicha hormona.

Factores de crecimiento insulino similares (IGFs)

Las IGF son factores de crecimiento insulino similares (1 y 2) constituidos por péptidos con una estructura muy semejante a la insulina. Existen dos IGF, la IGF-1 que es un importante mediador de la acción de GH y juega un rol fundamental durante el crecimiento pre y postnatal, mientras la IGF-2 parece ser más importante durante el desarrollo prenatal. *In vitro* se ha demostrado que las IGF son potentes estimuladores de la proliferación y diferenciación celular, síntesis proteica e inhibición de la apoptosis celular. Por otra parte, *in vivo*, la IGF-1 estimula la captación de glucosa, el anabolismo proteico e inhibe la lipólisis. A nivel de la placa epifisiaria, la IGF-1 estimula la diferenciación y multiplicación de los condrocitos, lo que promueve el crecimiento de los huesos largos.

La GH es uno de los principales moduladores de la expresión de IGF-1. Por este motivo la IGF-1 es un marcador muy valioso de la secreción integrada de GH, y la medición de sus concentraciones circulantes es muy útil para establecer el nivel de producción de GH en un niño con talla baja. Sin embargo, debe mencionarse que otros factores también son determinantes para la producción adecuada de IGF-1, tales como un adecuado estado nutricional, y normalidad en la función hepática, renal y tiroidea. Los niveles de IGF-1 aumentan desde el nacimiento a la adolescencia y existe un leve dimorfismo sexual con valores algo más elevados en las mujeres. La principal fuente de producción de IGF-1 es el hígado, aunque existe además una producción local de IGF-1 en diferentes órganos, lo que es consistente con un desempeño auto o paracrino de este péptido en diversos tejidos. Recientemente se ha descrito el primer caso de talla baja causada por una delección del

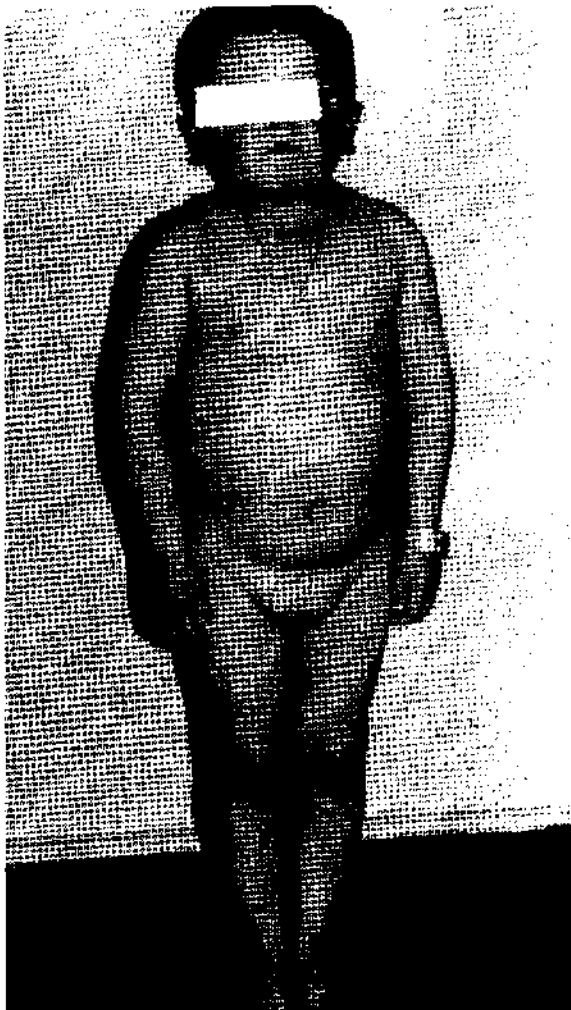


Figura 3: Escolar de 14 años portador de síndrome de Laron o resistencia a la hormona de crecimiento. A esa edad el paciente tenía una estatura de 98 cm y peso de 15,8 kg.

gen de IGF-1. Este paciente tenía un importante retraso del crecimiento prenatal y postnatal, lo que demuestra que la IGF-1 estimula el crecimiento durante ambas etapas²⁸. Asimismo, cabe mencionar que la talla baja de algunos pigmeos africanos parece ser causada por una resistencia a los efectos biológicos de la IGF-1 posiblemente debido a una alteración de sus receptores²⁹.

La IGF-2 parece jugar un papel predominante durante el desarrollo prenatal, más que en el crecimiento postnatal. Cabe mencionar que los receptores de IGF-1 e IGF-2 son muy distintos, ya que el receptor de IGF-1 posee un alto grado de homología con el de insulina, mientras que el de IGF2 tiene una estructura similar al de manosa 6 fosfato. Debido a la homología entre el receptor de IGF-1 y el de insulina, la IGF-1 es capaz de unirse al receptor de insulina y estimular la captación de glucosa por diversos tejidos. En forma inversa, en condiciones clínicas caracterizadas por altos niveles de insulina, el receptor de IGF-1 también puede ser estimulado por dicha hormona. Ello probablemente explica la macrosomía que se observa en los recién nacidos hijos de madres diabéticas.

Debido a sus variados efectos biológicos, la IGF-1 ha sido empleada en clínica en diversas situaciones como el tratamiento de niños con talla baja secundaria a insensibilidad a la GH, el tratamiento de ciertos estados catabólicos, el de algunas hiperglicemias refractarias a la insulina y en afecciones renales crónicas. El tratamiento con IGF-1 ha demostrado su utilidad en los niños con insensibilidad a la GH, pero en otros problemas clínicos su uso es todavía experimental³⁰. Una de las experiencias más completas en el uso de IGF-1 en niños con insensibilidad a la GH se ha dado en el sur de Ecuador, donde algunos de sus habitantes son portadores de una mutación en el receptor de GH. En 16 niños de esta población se utilizó IGF-1 para estimular su crecimiento y se observó que aumentaron su velocidad de crecimiento desde 2,9 cm/año a 8,6 cm/año durante un año de tratamiento con IGF-1³¹. Aún es muy prematuro para establecer el efecto del tratamiento con IGF-1 sobre la estatura final de estos pacientes, pero es muy probable que el péptido sea útil para tratar niños con insensibilidad a la GH, y potencialmente en otras enfermedades.

Proteínas ligantes de los factores de crecimiento insulino similares

En el plasma y en los tejidos las IGF están unidas a proteínas ligantes específicas. El hígado es el más importante órgano productor de estas proteínas y ellas comparten una alta homología estructural. Hasta el momento se han identificado seis proteínas ligantes de IGF y sus funciones aparentemente incluyen: transportar los factores de crecimiento en el plasma, prolongar la vida media de las IGF, modular la interacción de las IGF con sus receptores y potencialmente producir efectos directos sobre algunos procesos celulares independientes.

De las proteínas ligantes, la más relacionada con los niveles circulantes de GH es la IGFBP-3, que junto a la unidad ácido lábil y la IGF-1 forma un complejo de 150 KD que circula en el compartimento vascular. Aproximadamente 80% de la IGF-1 circula en esta forma, y la concentración de este complejo es dependiente de la concentración circulante de GH. Cabe mencionar que los niveles de este complejo van aumentando con la edad, lo que es especialmente notorio durante la pubertad³². Como los niveles circulantes de IGFBP-3 son dependientes de GH, esta proteína ligadora es, junto con la IGF-1, un excelente marcador periférico de la secreción integrada de GH, lo que ha simplificado mucho la evaluación de un niño con talla baja. Actualmente, es posible medir los niveles circulantes de IGF-1 e IGFBP-3 en una sola muestra de sangre que permite evaluar la producción de GH, y se pueden reservar las molestas pruebas de estímulo para GH sólo para aquellos pacientes que poseen niveles marginales de IGF-1 e IGFBP-3³. De las otras proteínas ligantes, sólo la IGFBP-2 parece ser útil en la evaluación de los pacientes con talla baja, ya que sus niveles circulantes están paradójicamente aumentados en los niños con deficiencia de GH³³.

En este artículo hemos tratado de describir en forma comprensible para el pediatra general los nuevos conocimientos acerca del eje hormona del crecimiento-efector y cómo pueden ser aplicados al estudio del niño con talla baja. Cabe mencionar que algunos trastornos que se han observado en grupos muy especiales de niños ubicados en diferentes partes del mundo, pueden también afectar en forma más sutil a algunos pacientes catalogados como portadores de

talla baja idiopática. Ello ha expandido nuestro diagnóstico diferencial en el estudio del niño con estatura baja y demuestra la importancia de cada elemento que participa en este sistema hormonal. Todas estas hormonas, junto con un óptimo estado de salud, adecuada nutrición y a un positivo ambiente sicosocial, van a permitir la expresión del potencial genético de crecimiento de cada individuo.

Referencias

- Guillemin R, Brazeau P, Bohlen P, et al: Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science* 1982; 218: 585-587.
- Tassoni P, Cacciari E, Cau M, et al: Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 230-234.
- Rosenfeld R, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, et al: Diagnostic controversy: The diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1532-1540.
- Frohman LA, Downs TR, Chomczynski P, et al: Growth hormone releasing hormone: structure, gene expression and molecular heterogeneity. *Acta Paediatr Scand* 1990; (suppl) 367: 81-86.
- Schriock EA, Lustig RH, Rosenthal SM, Kaplan SL, Grumbach MM: Effect of growth hormone (GH)-releasing hormone (GRH) on plasma GH in relation to magnitude and duration of GH deficiency in 26 children and adults with isolated GH deficiency or multiple hormone deficiencies: evidence for hypothalamic GRH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1043-1049.
- Thorner M, Rochiccioli P, Colle M, et al: Once daily subcutaneous growth hormone-releasing hormone therapy accelerates growth in growth hormone-deficient children during the first year of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1189-1196.
- Cassorla F, Mericq V, García H, et al: The effects of β_1 adrenergic blockade on the growth response to growth hormone (GH)-releasing hormone therapy in GH deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2997-3001.
- Pérez Jurado LA, Phillips lil JA, Francke U: Exclusion of growth hormone releasing hormone gene mutations in familiar isolated growth hormone deficiency by linkage and single strand conformation analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 622-628.
- Wajnradj MT, Gertner JM, Harbison M.D, et al: Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. *Nature Genetics* 1996; 10: 8-90.
- Maheshwari H, Silverman BL, Dupuis J, et al: Dwarfism of Sindh: a novel form of familiar isolated GH deficiency linked to the locus for the GH releasing hormone receptor. 10th International Congress of Endocrinology, San Francisco, Junio 1996, (Abstract N°OR46-2).
- Bowers CY, Sartor AO, Reynolds GA, et al: On the actions of the growth hormone releasing peptide GHRP. *Endocrinology* 1991; 128: 2027-2035.
- Meriq V, Cassorla F, García H, et al: Growth hormone (GH) responses to GH-releasing peptide and to GH-releasing hormone in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1681-1684.
- Gertz BJ, Barret JS, Eisenhandler R, et al: Growth hormone response in man to L-692-429 a novel non peptide mimic of growth hormone releasing peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1393-1397.
- Howard AD, Feighner SD, Cully FD, et al: A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273: 974-923.
- Meriq V, Cassorla F, Salazar T, et al: Increased growth velocity during prolonged GHRP-2 administration to growth hormone deficient children. Annual Meeting of the Endocrine Society, Washington DC, Junio 1995. (Abstract N° OR30-3).
- Li S, Crenshaw Lil EB, Rawson EJ, et al: Dwarf locus mutants lacking three pituitary cells types result from mutations in the POU domain gene PIT-1. *Nature* 1990; 347: 528-533.
- Frasier SD: Human pituitary growth hormone (hGH) therapy in growth hormone deficiency. *Endocr Rev* 1983; 4: 155-210.
- Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM, et al: Six year old results of a randomized prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J Pediatr* 1992; 121: 49-55.
- Loche S, Cambiaso P, Setzu S, et al: Final height after growth hormone therapy in non - growth hormone deficient children. *J Pediatr* 1994; 125: 196-200.
- Albertsson Wikland K: Growth hormone treatment in short children: short term and long term effects on growth. *Acta Paediatr Scand (suppl)* 1988; 343: 77-84.
- The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Safety of human growth hormone therapy. *Horm Res* 1993; 39: 94-108.
- A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. *J Pediatr* 1995; 127: 857-867.
- Laron Z: Laron syndrome: from description to therapy. *The Endocrinologist* 1993; 3: 21-28.
- BuchananCR, Maheshwari HG, NormanMR, et al: Laron type dwarfism with apparently normal high affinity serum growth hormone binding protein. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 179-185.
- 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.
- Attie KM, Carlsson LMS, Rundie AC, et al: Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. *J Pediatr* 1995; 127: 244-250.
- Godard AD, Covello R, Luoh SM, et al: Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1995; 333: 1093-1098.

28. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO et al: 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.
29. Hattori Y, Vera JC, Coralia IR, et al: Decreased insulin-like growth factor I receptor expression and function in immortalized African pygmy T cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2257-2263.
30. Clemmons D, Underwood LE: Uses of human insulin like growth factor I in clinical conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 4-7.
31. Guevara-Aguirre J, Vasconez O, Martínez V, et al: A randomized, double blind, placebo controlled trial on safety and efficacy of recombinant human insulin-like growth factor-I in children with growth hormone receptor deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1393-1398.
32. Blum W, Ranke M: Modern concepts of insulin like growth factors. EM Spencer, Ed Elsevier, New York 1991; 381-393.
33. Jones J, Clemmons D: Insulin like growth factor and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-25.

AVISO A LOS AUTORES

Con el objeto de dar prioridad a los trabajos de investigación, en vista de las limitaciones de espacio de la Revista Chilena de Pediatría, el Comité Editorial ha acordado restringir la impresión de casos clínicos a un máximo de dos por cada número.