

AVANCES EN CRECIMIENTO

Avances clínico-moleculares en el diagnóstico de la talla baja

Clinical and molecular advances in the diagnosis of short stature

Jesús Argente

Servicios de Pediatría y Endocrinología Pediátrica y Laboratorio de Investigación, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa. CIBER de fisiopatología de la obesidad y nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III. Instituto de Alimentación IMDEA (UAM + CSIC). Madrid (España)

Introducción

El crecimiento humano es un proceso complejo influenciado por factores genéticos, hormonales, nutricionales y ambientales, tanto pre como postnatalmente, desde la vida fetal hasta la pubertad ⁽¹⁾. El crecimiento humano es dinámico y un excelente indicador de salud (Figura 1).

Varios fenómenos auxológicos acontecen durante el desarrollo; a saber:

- 1) crecimiento fetal (aproximadamente 50 cm en 9 meses, representando el crecimiento más rápido del ser humano);

- 2) marcada deceleración inmediatamente tras el nacimiento (crecimiento en torno a 15-20 cm/año);
- 3) fase prolongada durante la infancia (crecimiento de 4-5 cm/año);
- 4) deceleración prepuberal y
- 5) un estirón puberal pronunciado (que representa en torno a 22,5 cm en las niñas y en torno a 25-28 cm en los niños en dos años y medio) ⁽²⁾.

Si bien los mecanismos que regulan el crecimiento prenatal son ampliamente desconocidos, el crecimiento postnatal, por el contrario, está fundamental-

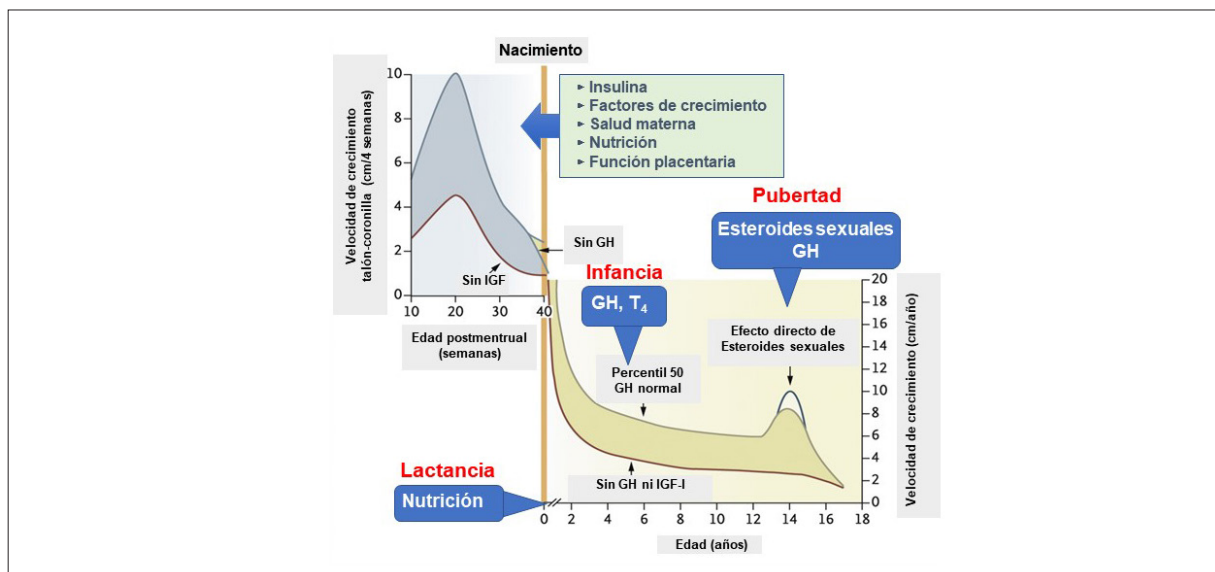


Figura 1. Representación esquemática del crecimiento humano prenatal y postnatal. Modificado con permiso de Rosenfeld RG⁽²⁾. El crecimiento es un fenómeno biológico, matemático, bioquímico y biofísico, que se genera a un ritmo diferente en fase prenatal y postnatal.

mente regulado por el eje de hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I), además de la nutrición y los esteroides sexuales durante el estirón puberal.

Se conocen múltiples genes involucrados en el crecimiento humano. En efecto, los estudios de asociación del genoma han identificado más de 600 variantes asociadas con el crecimiento humano, pudiendo explicarse pequeñas fracciones de la variación fenotípica (3-5). Variantes codificantes raras con frecuencia alélica de 0,1-48% en genes que están mutados en alteraciones del crecimiento monogénicas, muestran efectos mayores de diez veces la media de los efectos de las variantes comunes, de hasta 2 cm por alelo (6). La talla, por consiguiente, es representada un rasgo poligénico que resulta de los efectos combinados de múltiples genes (3,5).

Los pacientes con deficiencia grave de IGF y aquellos con deficiencia congénita de GH presentan un fallo en su crecimiento postnatal severo, pero únicamente una modesta atenuación de su crecimiento intraútero. La contribución prenatal de los IGFs es ampliamente independiente de GH, con crecimiento probablemente debido a influencias combinadas de suficiencia placentaria, nutrición fetal e insulina (2).

El eje GH-IGF tiene acciones específicas autocrinas, paracrinas y endocrinas (Figura 2) (6). Las células adenohipofisarias secretan GH de forma pulsátil. En la circulación, la GH puede encontrarse libre o ligada a proteínas de transporte (GHBP). La GH puede estimular directamente el receptor de GH (GHR) en los tejidos diana (“acciones directas de GH”) o estimular

la producción de la subunidad ácido lábil (ALS), las proteínas de transporte de IGFs (IGFBPs) y los factores de crecimiento (IGFs) (Figura 2), que también participan en la promoción de crecimiento. Los IGFs circulan primariamente unidos a ALS y a IGFBP-3 o IGFBP-5 (complejos ternarios de 150 kDa). Proteasas específicas, como las papalinas PAPP-A y PAPP-A2, selectivamente ejercen su acción proteolítica sobre IGFBP-4 o sobre IGFBP-3 e IGFBP-5, respectivamente, liberando IGF-I libre para activar su receptor en los tejidos diana (“acciones endocrinas, autocrinas o paracrinas de IGF-I”). PAPP-A2 se expresa abundantemente en la placenta humana y en otros tejidos (7,8). La molécula de PAPP-A2 madura comparte un 45% de homología en su secuencia de aminoácidos con PAPP-A, uniéndose específicamente a IGFBP-5 entre Ser143 y Lis144, así como a IGFBP-3. En contraposición a PAPP-A, PAPP-A2 no se une a la membrana y no requiere la presencia de IGF-I para ejercer su función proteolítica (7).

Recientemente, se han descubierto la estaniocalcina I (STC1) (9) y la estaniocalcina 2 (STC2) (10). Ambas son inhibidores potentes de PAP-A y PAPP-A2. Mientras que STC2 se une a PAPP-A y a PAPP-A2 de forma irreversible mediante la formación de un enlace covalente, STC1 se une de forma no covalente, pero con enorme afinidad. STC2 se une a PAPP-A para inhibir su actividad proteolítica, bloqueando la liberación de IGFs. Tanto STC1 como STC2 pueden inhibir la actividad de PAPP-A2 bloqueando la liberación de IGFs desde IGFBP-3 e IGFBP-5 (6). Variantes genéticas en los genes *STC2* (MIM#603665), *PAPPA* (MIM#176385) y *PAPPA2* (MIM#pendiente) se han asociado con la talla humana (3). La STC2 puede ac-

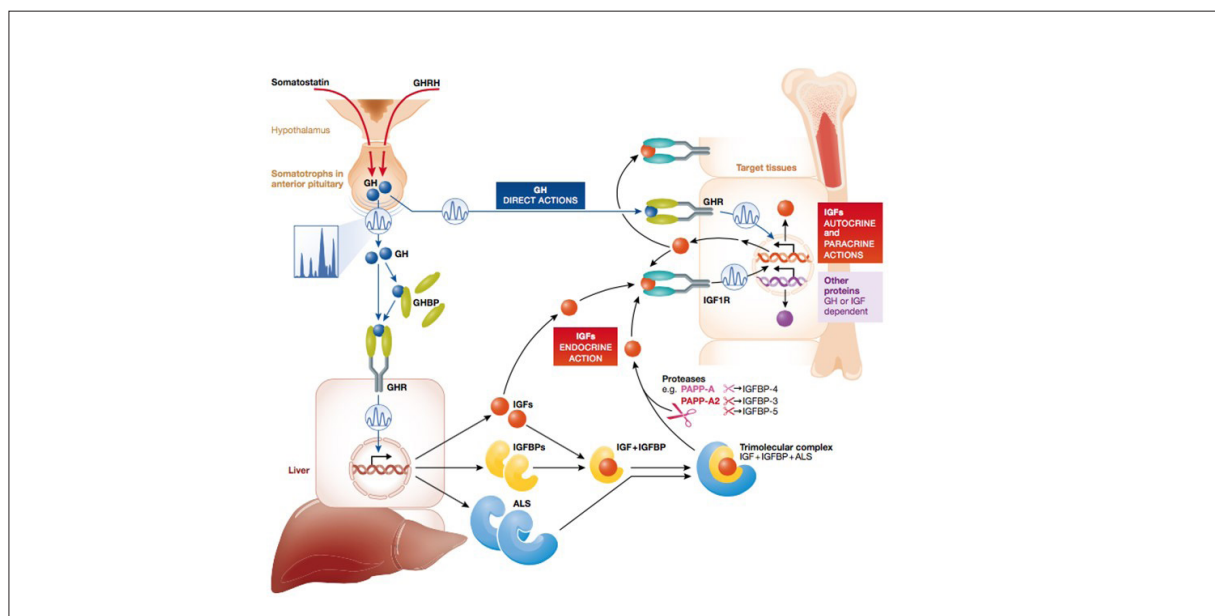


Figura 2. Representación esquemática del eje de GH-IGFs. Se indican las acciones directas de GH y las acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas de IGFs. Además, se representan las acciones de las papalinas 1 y 2 ejerciendo su actividad proteolítica selectivamente sobre IGFBP-4 e IGFBP-3 y 5, respectivamente. Tomada de Argente J et al. *EMBO Mol Med* 2017 (6).

tuar como un auténtico freno del crecimiento humano, sugiriendo que podría ser una diana potencial para la talla baja ⁽⁵⁾.

La existencia de talla baja es un motivo de consulta frecuente para los pediatras endocrinólogos. La talla normal se determina de acuerdo con la edad, sexo y grupo étnico, así como en su contexto familiar. En la práctica clínica, suele compararse la talla adulta proyectada de un sujeto con su talla genética o talla diana. No obstante, es menester indicar que, como quiera que el crecimiento es un proceso dinámico, la existencia de una talla normal en un momento determinado, no puede excluir la posibilidad que una talla baja ocurra ulteriormente. En consecuencia, la velocidad de crecimiento (cm/año) es un parámetro de enorme importancia en la evaluación longitudinal de la talla, ya normal, ya patológica. Si bien es aún difícil establecer la prevalencia de la talla baja, se estima se sitúe en torno a un 3-5%, siendo únicamente un 1% de ellas debida a deficiencia de GH.

Las técnicas para evaluar el crecimiento están bien estandarizadas internacionalmente. En efecto, en el recién nacido, la longitud, el peso y el perímetro cefálico de acuerdo a la edad gestacional, son los parámetros más relevantes. La longitud de los recién nacidos y lactantes se determina mediante el empleo de un infantómetro. Por el contrario, en niños mayores de 2 años de edad, se emplean la talla (medida mediante un estadiómetro), el peso y el perímetro cefálico. En cada momento, la talla debe medirse dos veces, con una diferencia máxima entre ambas de 4 mm.

Durante las últimas tres décadas se han producido avances extraordinarios en la comprensión de las bases genéticas de las anomalías del crecimiento, identificándose múltiples causas monogénicas de hipocrecimiento ⁽¹¹⁾. Más recientemente, la aplicación de nuevas metodologías con “*micoarrays*”, “ensayos de metilación” y “*Next Generation Sequencing* (NGS)”, está proporcionando nuevos conocimientos moleculares (genéticos y epigenéticos) en la talla baja proporcionada.

Etiología

El hipocrecimiento puede ser proporcionado o desproporcionado (displasias esqueléticas), intenso o moderado, de origen prenatal y/o postnatal, acompañado de microcefalia o no, con estigmas sindrómicos o no. En la actualidad, son múltiples las anomalías genéticas que se han descubierto asociadas a fallo de crecimiento y talla baja.

Hipocrecimiento de origen prenatal

El “enanismo primordial” está conformado por un grupo de alteraciones caracterizadas por retraso de crecimiento intrauterino y subsiguiente fallo de creci-

miento postnatal, que son el resultado de una disregulación genética del proceso de crecimiento que se inicia en fase embrionaria. La identificación de alteraciones genómicas, genéticas y epigenéticas está permitiendo una definición y clasificación más adecuadas de los nanismos primordiales.

La complejidad de los cuadros clínicos descritos hasta la fecha, nos hará detenernos fundamentalmente en los avances generados en torno al síndrome de Silver-Russell, el síndrome IMAGE, los cuadros clínicos asociados con microcefalia, síndrome 3M y síndrome de Meier-Gorlin.

Síndrome de Silver-Russell

El síndrome de Silver-Russell o Russell-Silver (SRS, MIM#180860) está asociado a retraso de crecimiento prenatal y postnatal, rasgos faciales característicos y asimetría corporal. La mayoría de estos pacientes nacen pequeños para la edad gestacional.

Aunque su incidencia se desconoce, se estima en un rango de 1:30.000 a 1:100.000 nacidos ⁽¹²⁾. Para su diagnóstico clínico, el sistema más reciente de puntuación es el desarrollado por Netchine-Harison ⁽¹³⁾, validado con datos prospectivos e incluyendo seis criterios: peso al nacimiento y/o longitud al nacimiento ≤ -2 SDS (desviaciones estándar, DE, respecto del valor de la media para edad y sexo) para la edad gestacional, fallo de crecimiento postnatal (talla a los 24 meses ≤ -2 DE o talla ≤ -2 DE por debajo de la talla media parental), macrocefalia relativa al nacimiento (perímetro cefálico al nacimiento $\geq 1,5$ SDS por encima del SDS del peso y la longitud al nacimiento), frente abombada asimetría corporal y dificultades en la alimentación y/o bajo índice de masa corporal (IMC ≤ -2 SDS a los 24 meses). El diagnóstico clínico puede confirmarse si el paciente presenta al menos 4 de estos 6 criterios.

Recientemente se ha publicado un Consenso Internacional para el diagnóstico clínico, investigación y tratamiento de este síndrome ⁽¹⁴⁾.

El SRS es debido fundamentalmente a hipometilación de un control imprintado o de una región diferencialmente metilada (DMR2) en el alelo paterno del cromosoma 11p15.5 (30-60% de los pacientes), regulando la expresión de *IGF2* (MIM#147470) y *H19* (MIM#103280). No obstante, la pérdida de metilación puede ocurrir en múltiples *loci* en el genoma. Otras causas genéticas incluyen: el cromosoma completo, algunas regiones uniparentales (materna), disomías del cromosoma 7 (matUPD7) (5-10% de los casos) y duplicaciones variables de la región crítica del alelo materno del cromosoma 11p15.5.

La pérdida parcial de función de las mutaciones en *IGF2* en el cromosoma paterno y las mutaciones con

ganancia de función en el gen *CDKN1C* (MIM#600856) en el cromosoma materno se han encontrado en unos pocos casos de pacientes con fenotipo similar al SRS, implicándose ambos genes en la fisiopatología de este síndrome, con mecanismos recíprocos al hipercrecimiento que acontece en los casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Si bien no se ha identificado un único gen como responsable del fenotipo de SRS en matUPD7, si se han identificado dos regiones críticas: *GRB10* (7p12.1, MIM#601523) y *MEST* (7q32, MIM#601029), como los genes candidatos más relevantes. La disomía uniparental materna 14 (matUPD14), las deleciones paternas y las epimutaciones que afectan a la región imprintada 14q32.2 conducen al síndrome de Temple (MIM#616222), con elementos fenotípicos que se solapan con los del SRS. Las epimutaciones del cromosoma 14 también se han implicado en el SRS, así como causas de UPD en los cromosomas 16 y 20 ⁽¹¹⁾.

El estudio molecular del SRS debe determinar la metilación de ADN de los dinucleótidos CpG en las regiones DMRs de 11p15.5. El test diagnóstico más comúnmente empleado es el de metilación de amplificación por PCR de ligamiento múltiple (MS-MLPA), que es coste-efectivo y permite un análisis paralelo de número de copias y de metilación de ADN.

Síndrome IMAGE (MIM#614732)

Representa un acrónimo para los hallazgos mayores de restricción de crecimiento, displasia metafisaria, hipoplasia suprarrenal congénita y anomalías genitourinarias en varones, con factores adicionales de un fenotipo similar al SRS. El diagnóstico puede confirmarse mediante la identificación de una variante patogénica en heterocigosis en el dominio de unión del antígeno nuclear proliferador (PCNA) del alelo expresado vía materna del gen *CDKN1C*. Cada hijo de una mujer con la variante patogénica en heterocigosis de *CDKN1C* tiene un 50% de posibilidades de heredar esta variante y estar afecto. Por el contrario, cada hijo de un varón con una variante patogénica en heterocigosis de *CDKN1C* tiene un 50% de posibilidades de heredar esta variante, si bien se espera que no esté afectado.

Alteraciones del espectro de síndrome de Seckel (SSSD)

Este amplio grupo de alteraciones incluye: microcefalias primarias autosómico recesivas (*MCPH*, MIM#251200), síndrome de Seckel (*SCKS*, MIM#210600) y síndromes similares al de Seckel.

Los SSSD se caracterizan por microcefalia, talla baja y ausencia de otras malformaciones ⁽¹⁵⁾. Su diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, técnicas de imagen cerebral (volumen reducido del cerebro y arquitectura anómala) e historia familiar con un patrón de

herencia autosómico recesivo. El diagnóstico clínico puede acompañarse de un diagnóstico molecular. En la actualidad, el número de genes potencialmente implicados continúa creciendo. En ellos, la presencia de mutaciones bialélicas causan SSSD, asociadas a fenotipos variables. Dada la alta heterogeneidad genética de este espectro sindrómico, la mejor aproximación consiste en el empleo de un panel NGS que contenga todos los genes conocidos o un exoma completo, incluyendo el análisis de cambios en el número de copias.

Todos los genes conocidos cuyas alteraciones generan SSSD tienen funciones relevantes en los procesos celulares que regulan el ciclo celular, tales como la monitorización del daño de ADN, la cinética de la mitosis, el ciclo del centrosoma, la organización y función de la estructura mitótica. La alteración de estas proteínas puede generar fenotipos similares.

Los SSSD se heredan siguiendo un patrón mendeliano autosómico recesivo. Cada hijo de dos padres portadores tiene un 25% de posibilidades de estar afectado.

Otras entidades con talla baja y microcefalia no pueden incluirse en este grupo debido a que también presentan displasias esqueléticas y/o anomalías en otros tejidos u órganos. Estas incluyen los enanismos primordiales osteodisplásicos microcefálicos (tipos 1 y 2), el síndrome 3M y el síndrome de Meier-Gorlin, que se describen a continuación.

Enanismo primordial microcefálico osteodisplásico tipo 1 (MOPD1)

También denominado síndrome de Taybi-Linder, se hereda de forma autosómica recesiva y se caracteriza por presentar hipocrecimiento prenatal, microcefalia y anomalías del neurodesarrollo que conducen a déficits sensoriales y alteración intelectual ⁽¹⁶⁾. Se han descrito diferentes mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el snRNA de U4atac asociadas con MOPD1 ⁽¹⁷⁾.

Enanismo primordial microcefálico osteodisplásico tipo 2 (MOPD2)

MOPD2 (MIM#210720) se caracteriza por retraso de crecimiento intrauterino, talla baja proporcionada grave, microcefalia y una variedad de anomalías óseas asociadas. Los pacientes con MOPD2 tienen un peso al nacimiento inferior a 1500 g y una talla adulta media de 100 cm, con un cerebro reducido, pero con inteligencia próxima a la normalidad. MOPD2 está causado por mutaciones en homocigosis o en heterocigosis compuesta en el gen *PCNT* (MIM#605925) que codifica la pericentrina en el cromosoma 21q22. La falta de *PCNT* conduce a procesos mitóticos desorganizados y escaso crecimiento celular ⁽¹⁸⁾.

Síndrome 3M ("Yakut short stature")

Cursa con retraso de crecimiento prenatal y postnatal grave (<-4 SDS), elementos dismórficos faciales (frente abombada, mentón puntiagudo, zona mediofacial hipoplásica, cejas abundantes, puente nasal bajo, labios gruesos), displasia esquelética, macrocefalia relativa, inteligencia normal y función endocrina normal⁽¹⁹⁾. Se hereda de forma autosómica recesiva debida a mutaciones bialélicas en al menos tres genes: *CUL7* (MIM#609557) en cromosoma 6p213M1 (3M1, MIM#273750), *OBSL1* (MIM#610991) en cromosoma 2q35 (3M2, MIM#612921) y *CCDC8* (MIM#614141) en cromosoma 19q13 (3M3, MIM#614205).

Síndrome de Meier-Gorlin ("MGORS")

Consiste en otro subtipo de talla baja primordial microcefálica, que cursa con retraso de crecimiento intrauterino y postnatal grave. Asocia microtia, aplasia o hipoplasia de las rótulas, habitualmente con inteligencia normal. Otras manifestaciones pueden incluir: alteraciones genitales (criptorquidia en varones o hipoplasia de labios mayores y menores en mujeres) e hipoplasia mamaria en mujeres postpuberales⁽²⁰⁾.

Su heterogeneidad es compleja, habiéndose descrito al menos 8 genes, todos menos uno, se heredan según un patrón mendeliano autosómico recesivo:

MGORS1 (MIM#) – gen *ORC1* (MIM#601902) -cromosoma 1p32-

MGORS2 (MIM#613800), -gen *ORC4* (MIM#603056) -cromosoma 2q23-

MGORS3 (MIM#613803) –gen *ORC6* (MIM#607213) -cromosoma 16q11-

MGORS4 (MIM#613804), -gen *CDT1* (MIM#605525) -cromosoma 16q24-

MGORS5 (MIM#613805) –gen *CDC6* (MIM#602627) -cromosoma 17q21-

MGORS6 (MIM#616835) –gen *GMNN* (MIM#602627) -cromosoma 6p22.3-

MGORS7 (MIM#617063) -gen *CDC45L* (MIM#603465) -cromosoma 22q11-

MGORS8 (MIM#617564) –gen *MCM5* (MIM#602696) en cromosoma 22q12.

La forma número 6 se hereda siguiendo un patrón mendeliano autosómico dominante.

Hipocrecimiento de origen postnatal: alteraciones del eje GH-IGF1*Deficiencia aislada de GH*

Es la deficiencia hormonal hipofisaria más frecuente, ya congénita, ya adquirida. Si bien su etiología es aún desconocida para muchos pacientes, no es menos cierto que se han detectado diferentes formas mendelianas de DAGH en diferentes genes. La clasificación más reciente, incluye las siguientes formas:

1. Tipo IA (MIM#262400). La causa más común consiste en una delección en homocigosis del gen *GH1* (MIM#139250) que codifica para GH⁽¹⁾. Las delecciones de *GH1* acontecen por recombinación homóloga no alélica mediada por repeticiones en el gen del clúster de GH. Otras mutaciones por pérdida de función (*frameshift* y *nonsense*) en *GH1* también conducen a la ausencia de GH y talla baja severa. Se transmite de forma autosómica recesiva. Conduce a la afectación más severa del crecimiento, que ya puede apreciarse a los 6 meses de vida, asociándose con crisis graves de hipoglucemia. Responde bien al tratamiento con hormona de crecimiento, aunque la mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos contra la GH. Si éstos no detienen el crecimiento, debe continuarse su administración. Por el contrario, en caso de que detengan el crecimiento físico, el tratamiento debe interrumpirse y administrarse IGF-I recombinante.
2. Tipo IB (MIM#612781). Es causada por mutaciones en *GH1* (MIM#139250) o receptor de ghrelina (*GHSR*) (MIM#610898). El retraso de crecimiento es menos severo que en el tipo IA. Se transmite de forma autosómica recesiva⁽¹⁾.
3. Tipo II (MIM#173100). Es debida a mutaciones en el gen *GH1* (MIM#139250). Se transmite de forma autosómica dominante.
4. Tipo III (MIM#307200). Es debida a mutaciones en el gen *BTK* (MIM#300300), y cursa con agammaglobulinemia. Se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma X⁽¹⁾.
5. Tipo IV (MIM#618157). Es debida a mutaciones en el receptor de *GHRH* (*GHRHR*, MIM#139191). Se transmite de forma autosómica recesiva.
6. Tipo V (MIM#618160). Es debida a mutaciones bialélicas en el gen *RNPC3* (MIM#618016) que codifica para la proteína de 65 kDa del esplicisoma menor, asociada a hipoplasia adenohipofisaria y descrita por nuestro grupo⁽²¹⁾. Las mutaciones conducen a una reducción de la cantidad de proteína, alteración de la unión de la proteína de 65 K al snRNA de U12 y U6atac y a una re-

ducción de la formación del complejo de reconocimiento intrónico tipo U12. La alteración parece ser menor que en los pacientes con MOPD1 debido a mutaciones en *RNU4atac*, afectando fundamentalmente a genes relacionados con el desarrollo hipofisario.

7. GH Biológicamente inactiva (MIM#262650). También denominada síndrome de Kowarski. Se transmite de forma autosómica dominante. Se caracteriza por presentar niveles séricos normales e incluso elevados de GH, niveles séricos disminuidos de IGF-I y una buena respuesta del crecimiento con elevación de niveles séricos de IGF-I tras tratamiento con GH biosintética ⁽¹⁾.

Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias

El término hace referencia a la presencia de deficiencia de GH asociada a otras deficiencias hormonales de la hipófisis, tales como TSH, prolactina, LH, FSH y/o ACTH. Por consiguiente, además de la talla baja de comienzo postnatal, los pacientes con DCHH pueden presentar síntomas de hipotiroidismo, hipogonadismo hipogonadotrófico y/o insuficiencia suprarrenal. Estos pacientes suelen adquirir las deficiencias hormonales a lo largo de la infancia. La DCHH puede ser debida a alteraciones genéticas y no genéticas, incluyendo: trauma, cirugía cerebral, tumores, infecciones, envenenamientos por metales pesados, irradiación y enfermedades autoinmunes. Las bases genéticas son complejas, habiéndose identificado múltiples genes en una variedad de pacientes sindrómicos o no.

La clasificación más reciente, incluye las siguientes formas:

1. Tipo 1 (CPHD1, MIM#613038). Debida a mutaciones en el gen *POU1F1* (MIM#173110) que codifica PIT1 en el cromosoma 3p11. Cursa con deficiencia de GH, prolactina y TSH, encontrándose preservada la producción de FSH, LH y ACTH ⁽²²⁾.
2. Tipo 2 (CPHD2, MIM#262600). Debida a mutaciones en el gen *PROP1* (MIM#601538) en cromosoma 5q35.3. Conforman el tipo más frecuente de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Estos pacientes presentan talla baja debida a deficiencia de GH, con niveles séricos bajos de prolactina y TSH al diagnóstico. La mayoría de los pacientes muestran un fallo en el desarrollo espontáneo de los caracteres sexuales secundarios, debido a deficiencia de LH y FSH. Si bien la aplasia o hipoplasia hipofisaria es frecuente, se han descrito casos de hiperplasia hipofisaria ⁽²³⁾.
3. Tipo 3 (CPHD3, MIM#221750). Debida a mutaciones en el gen *LHX3* (MIM#600577) en cromosoma 9q34.3. Cursan con rigidez de la columna

cervical y grado variable de sordera neurosensorial, deficiencia de GH, prolactina, TSH, LH y FSH.

4. Tipo 4 (CPHD4, MIM#262700). Debida a mutaciones en el gen *LHX4* (MIM#602146) en el cromosoma 1q25.2. Cursa con alteraciones cerebelosas, silla turca pequeña, deficiencia de GH, prolactina, TSH, FSH, LH y ACTH.
5. Tipo 5 (CPHD5, MIM#182230). Debida a mutaciones en el gen *HESX1* (MIM#601802) en cromosoma 3p14.3. Puede cursar con displasia septo-óptica.
6. Tipo 6 (CPHD6, MIM#613986). Debida a mutaciones en el gen *OTX2* (MIM#600037) en cromosoma 14q22.3.

Otros genes relacionados con la deficiencia combinada de hormonas hipofisarias incluyen: *GLI3* (MIM#165240), *ARNT2* (MIM#606036), *BMP4* (MIM#112262), *IGSF1* (MIM#300137), *PNPLA6* (MIM#603197), *TCF7L1* (MIM#604652), *ZSWIM6* (MIM#615951) ⁽²⁴⁾.

Insensibilidad a GH

En 1966, Laron y cols. publicaron los primeros pacientes (tres niños: dos varones y una niña) con marcada talla baja ⁽²⁵⁾. Su apariencia física recordaba a los pacientes con hipopituitarismo: talla baja, adiposidad troncular, hipoplasia del macizo mediofacial, cabello fino y escaso e hipoglucemia severa. La alteración molecular en el receptor de GH (*GHR*) se identificaría en 1989. La nomenclatura ha sido confusa en el tiempo. La primera descripción de “enanismo hipofisario genético con niveles séricos elevados de GH” se cambió a “enanismo de Laron”, “enanismo tipo Laron” y, posteriormente, “síndrome de Laron”, “insensibilidad de GH” o “deficiencia del receptor de GH”. Como consecuencia de que la resistencia a GH puede ser primaria o secundaria, en 1993 se publicó un consenso sobre la nomenclatura de los síndromes de insensibilidad a GH. En la actualidad, el clásico síndrome de Laron se considera como “resistencia primaria o insensibilidad a GH” (MIM#262500).

Se hereda de forma autosómica recesiva. Cursa con niveles séricos normales o elevados de GH y muy disminuidos de IGF-I. El síndrome de Laron es debido a mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen del receptor de GH (*GHR*, MIM#600946) en el cromosoma 5p13-p12 ⁽²⁶⁾. Los niveles séricos de GHBP son muy bajos o indetectables, excepto cuando las mutaciones radican en el dominio intracelular de *GHR*. En algunos niños con talla baja idiopática se han publicado mutaciones en heterocigosis en el gen del *GHR*, denominando a esta entidad “insensibilidad parcial a GH” (MIM#604271).

Una nueva categoría con herencia autosómica dominante de insensibilidad a GH se publicó en una madre y su hija con talla baja idiopática, sin otros elementos de síndrome de Laron, debido a una mutación en el dominio citoplásmico del GHR, mostrando un efecto dominante negativo ⁽²⁷⁾.

Hasta la fecha se han publicado mundialmente más de 300 casos con anomalías en el *GHR*. Aproximadamente un tercio de los casos provienen de Ecuador (La Loja y El Oro), existiendo una mutación prevalente (E198splice).

Deficiencia en la señalización de GH

El fenotipo similar al síndrome de Laron con insensibilidad primaria a GH, se encontró asociado a inmunodeficiencia (MIM#245590), debido a una alteración postreceptor. Este fenotipo incluye: talla baja muy intensa, alteración del sistema inmune, niveles séricos normales o elevados de GH, niveles disminuidos de ALS, IGF-I e IGFBP-3 y normales de GHBP. Es debido a mutaciones en homocigosis en el gen *STAT5B* (MIM#604260) en el cromosoma 17q21.2 ⁽²⁸⁾.

Datos recientes sugieren que las mutaciones en heterocigosis tienen un efecto menor sobre el crecimiento ⁽²⁹⁾.

Deficiencia primaria de IGF-I

La deficiencia primaria de IGF-I (MIM#608747) se manifiesta por restricción muy importante del crecimiento, prenatal y postnatal, con talla adulta en torno a -7 SDS, microcefalia, sordera neurosensorial bilateral profunda y retraso motor y del desarrollo. Asimismo, suelen presentar alteraciones dismórficas (micrognatia, ptosis y cabello escaso) y retraso mental. Se han identificado mutaciones bialélicas en el gen *IGF1* (MIM#147440) en el cromosoma 12q23.2 ⁽³⁰⁾. Estos pacientes no responden a GH, pero sí a IGF-I recombinante.

Deficiencia primaria de IGF-II

Se ha descrito una única variante missense en heterocigosis en el gen de *IGF2* (MIM#147470) en el cromosoma 11p15.5 (c.191C/A, pSer64Ter) con evidencia de patogenicidad en una familia multigeneracional en la que cuatro miembros mostraban hipocrecimiento de inicio prenatal y un fenotipo similar al síndrome de Silver-Russell (MIM#616489) ⁽³¹⁾. Estos pacientes descritos con afectación profunda del crecimiento sugieren que IGF2 afecta al crecimiento postnatal además del al crecimiento prenatal.

Deficiencia primaria de IGFALS

La deficiencia completa de ALS (MIM#615961) se manifiesta por niveles séricos muy disminuidos de

IGF-I e IGFBP-3, lo que no es coherente con el hipocrecimiento moderado (talla entre -2 y -3 SDS antes y durante la pubertad) ⁽³²⁾. En ocasiones, los niveles de IGFBP-3 son prácticamente indetectables. Se han descrito más de 30 pacientes con deficiencia de ALS, todos ellos con mutaciones inactivantes en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen *IGFALS* (MIM#601489) en el cromosoma 16p13.3 ⁽³³⁾. El retraso puberal en varones y la insensibilidad a la insulina son elementos comunes. Los pacientes con deficiencia primaria de IGFALS con mutaciones en heterocigosis muestran una pérdida aproximada de 1 SDS de talla, mientras que los que presentan mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta tienen una pérdida de talla entre 1 y 2 SDS, sugiriendo un efecto de gen-dosis.

Resistencia o insensibilidad a IGF-I

La resistencia o insensibilidad a IGF-I (MIM#270450) se manifiesta por retraso de crecimiento intrauterino y escaso crecimiento postnatal, debido a mutaciones en el gen de *IGF1R* (MIM#147370) en el cromosoma 15q26.3 ⁽³⁴⁾. La mutación en homocigosis con pérdida de función se considera letal. Hasta la fecha se han identificado en torno a 50 mutaciones diferentes en el gen *IGF1R*. Las deleciones terminales en 15q habitualmente incluyen el gen *IGF1R*, se asocian con un fenotipo de resistencia a IGF-I.

Deficiencia primaria de PAPP-A2

La deficiencia primaria de PAPP-A2 (MIM#pendiente) fue descrita por nuestro grupo en 2015 ⁽³⁵⁾ y publicada conjuntamente con una segunda familia de origen palestino ⁽³⁶⁾. Las mutaciones en *PAPP-A2* proporcionan la primera evidencia en la regulación de la interacción IGF1-IGFBP y su relevancia en el crecimiento postnatal. Estos pacientes con mutaciones de pérdida de función bialélica en el gen de *PAPP-A2* representan un nuevo síndrome autosómico recesivo que genera una talla baja postnatal moderada (aproximadamente de 1,7 DE por debajo de la talla media parental), anomalías esqueléticas (huesos largos delgados) y niveles séricos muy elevados de IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, IGFBP-5 y ALS ^(35,36) (Figura 3). Los estudios de DEXA demuestran la existencia de una disminución de la densidad mineral ósea en la columna lumbar ⁽³⁷⁾.

La administración de IGF1 recombinante mejoró el crecimiento lineal de los dos pacientes españoles con deficiencia de PAPP-A2 ⁽³⁸⁾.

Orientación diagnóstica

¿Quién debe ser estudiado por talla baja y anomalías genéticas?

Se presenta un algoritmo clínico en la Figura 4. Se trata de una guía práctica que distingue entre la talla baja

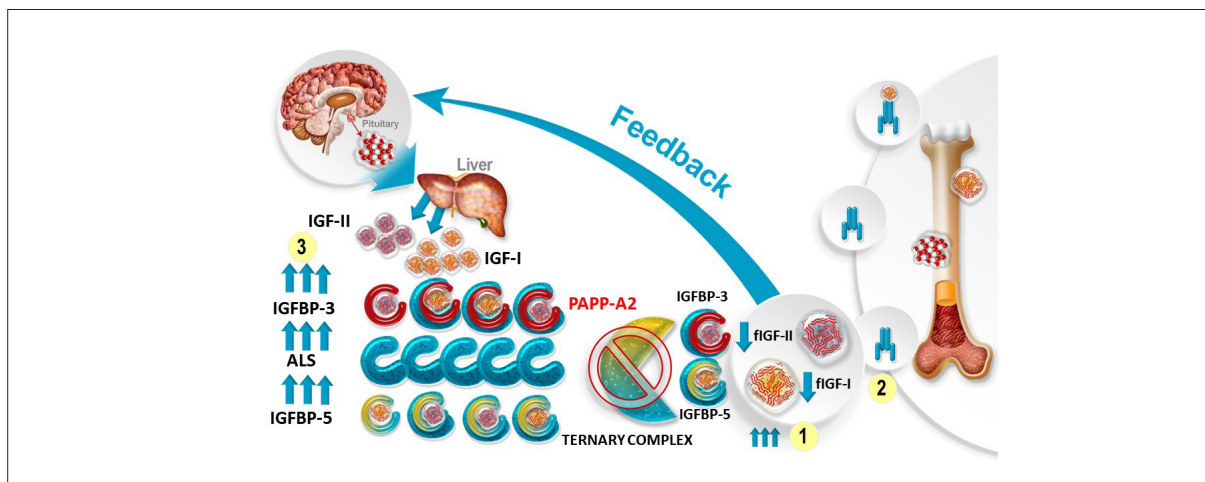


Figura 3. Representación esquemática de los fenómenos resultantes de la ausencia de la papalislina 2. a) Incremento de complejos ternarios; b) disminución de los niveles de IGF-I libre e IGF-II libre; c) Inhibición del sistema de retrocontrol IGFs-GH, incrementando la producción de GH y, en consecuencia, aumentando la producción de IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, IGFBP-5 y ALS.

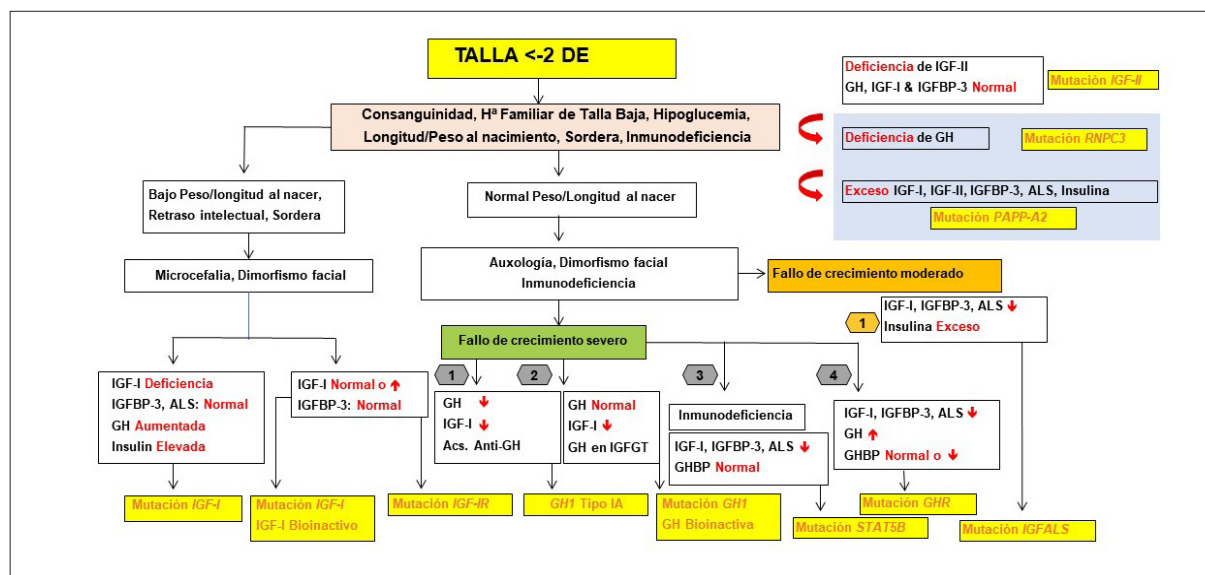


Figura 4. Algoritmo para el diagnóstico clínico de la talla baja. Modificado de Argente J. *Horm Res Paediatr* 2016 (39).

proporcionada y desproporcionada, así como entre los hipocrecimientos de origen prenatal y postnatal. Todo niño con una talla <-2 SDS debe ser investigado por su posible origen genético (39).

La caracterización clínica fenotípica de los pacientes es de enorme relevancia para la selección e interpretación de los estudios diagnósticos. Es preciso documentar la naturaleza y progresión de las deficiencias hormonales y sus elementos asociados, obtener una historia clínica familiar completa e identificar posibles factores ambientales. La agrupación de pacientes en función del fenotipo clínico, puede también ayudar a identificar los genes causales.

Junto a ello, se presenta un algoritmo genético en la Figura 5 que puede ser de utilidad para confirmar una sospecha clínica y visualizar las técnicas genéticas que pueden ser de utilidad en cada caso.

Ante pacientes con talla baja primordial normocefálicos y criterios clínicos de síndrome de Silver-Russell, el primer test molecular debería ser el análisis de metilación de ADN en las DMRs de las regiones cromosómicas 11p15(H19/IGF2 y KCNQ10T1) y 7q32 (MEST). La inclusión en este mismo ensayo de metilación de ADN de sondas para otras regiones imprinadas, como las DMRs en el cromosoma 14q y 20q, puede ayudar a detectar casos raros de UPD con fe-

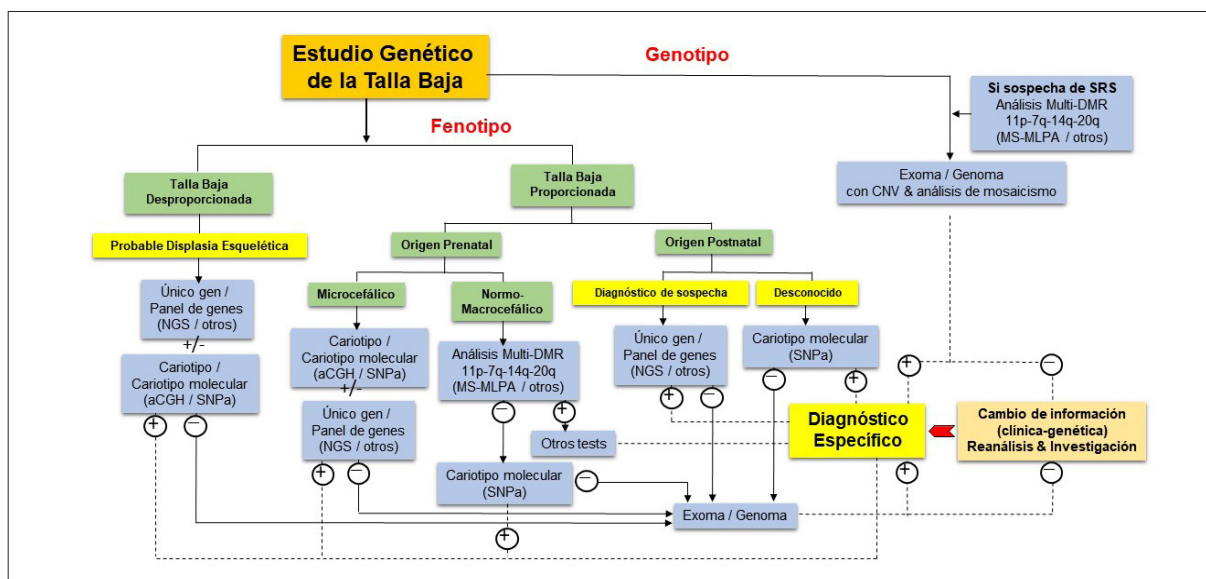


Figura 5. Algoritmo genético para el estudio de la talla baja.

notipos solapados (síndrome de Temple, UPD20), así como casos con hipometilación multilocus. Toda vez que se detecte un patrón anómalo de metilación, pueden requerirse estudios adicionales para discriminar entre epimutación, CNV y UPD. Cuando el fenotipo clínico sea específico de un síndrome-like, puede requerirse el estudio del gen *IGF2*.

Ante pacientes con fenotipos severos y pacientes con diagnóstico desconocido, puede ser de utilidad practicar un cariotipo molecular para detectar reorganizaciones cromosómicas crípticas o CNVs.

Ante pacientes pertenecientes a grupos definidos de enfermedades específicas (síndromes del espectro de Seckel, otros enanismos primordiales, deficiencia aislada de GH, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, insensibilidad a GH, deficiencia de IGFALS, deficiencia de IGF-I, deficiencia de IGF-II, insensibilidad a IGF-I, biodisponibilidad disminuida de IGF-I), deben estudiarse variantes genéticas en genes candidatos. Mediante las nuevas técnicas de secuenciación, deben emplearse paneles lo más amplios posibles. Tras la exclusión de variantes patógenas en los genes o regiones candidatas, se deberá tomar la decisión de efectuar estudios adicionales como un exoma completo o un estudio del genoma. El estudio del exoma es rápido, coste-efectivo y puede definir las variantes genéticas que no hayan sido detectadas mediante estudios previos. El estudio del exoma (o genoma) también puede descubrir nuevos genes, facilitando la caracterización rápida de nuevas enfermedades y permitiendo un consejo genético adecuado, así como indicaciones terapéuticas adecuadas.

Ante pacientes con alteraciones complejas y alta heterogeneidad genética, una aproximación inicial al genotipo mediante análisis de exoma o genoma

como primer estudio, puede ofrecer beneficios adicionales a los pacientes con enfermedades raras o no diagnosticadas. En este sentido, se puede facilitar el estudio mediante redes de trabajo colaborativas interconectadas de clínicos, investigadores y familias de pacientes. Merced a estas redes, es posible identificar otros pacientes con mutaciones en el mismo gen que permitirá analizar en detalle el diagnóstico, así como definir los posibles subtipos clínicos. La red *Matchmaker Exchange* se creó para establecer una red en conexión de bases de datos fenotípicos y genotípicos. En la actualidad, pueden intercambiarse datos en siete bases de datos empleando "interface": *GeneMatcher*, *PhenomeCentral*, *DECIPHER*, *MyGene 2*, *matchbox*, *Australian Genomics Health Alliance Patient Archive* y *Monarch Initiative* (40). Esta aproximación combinando herramientas genómicas y redes pueden dirigir de forma efectiva la investigación diagnóstica y el avance en la comprensión de la correlación fenotipo-genotipo.

La práctica médica en el estudio de la talla baja por parte del pediatra endocrinólogo en el momento actual, debe atender a la caracterización detallada del fenotipo de un paciente en el que se sospecha una determinada entidad nosológica, al tiempo que debe definir los estudios, incluido el genético, que deban practicarse para intentar lograr un diagnóstico de confirmación (41). La información que estamos acumulando está progresando de tal modo que una estrategia consistente en ir directamente al análisis del genotipo puede resultar más fructífera para diagnósticos más precoces, así como para una mejor clasificación de los subtipos de alteraciones del crecimiento humano. Una mejor comprensión de la etiología puede conllevar nuevas terapias focalizadas sobre mutaciones específicas y sus consecuencias, elementos que fundamentan la medicina de precisión.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Argente J, Pérez-Jurado LA. Genetic causes of proportionate short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32:499-522.
2. Rosenfeld RG. Insulin-like growth factors and the basis of growth. *N Engl J Med* 2003; 349:2184-2186.
3. Lango AH, Estrada K, Lettre G, et al. Hundreds of variants clustered in genomic and biological pathways affect human height. *Nature* 2010; 467:832-838.
4. Silventoinen K, Sarmisto S, Perola M, et al. Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries. *Twin Res* 2003; 6:399-408.
5. Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature* 2017; 542:186-190.
6. Argente J, Chowen JA, Pérez-Jurado LA, Frystyk J, Oxvig C. One level up: abnormal proteolytic regulation of IGF activity plays a role in human pathophysiology. *EMBO Mol Med* 2017; 9:1338-1345.
7. Overgaard MT, Boldt HB, Laursen LS, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 protease. *J Biol Chem* 2001; 276:21849-21853.
8. Conover CA, Boldt HB, Bale LK, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2): tissue expression and biological consequences of gene knockout in mice. *Endocrinology* 2011; 152:2837-2844.
9. Kløverpris S, Mikkelsen JH, Pedersen JH, et al. Stanniocalcin-1 potently inhibits the proteolytic activity of the metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A. *J Biol Chem* 2015; 290:21915-21924.
10. Jepsen MR, Kløverpris S, Mikkelsen JH, et al. Stanniocalcin 2 inhibits mammalian growth by proteolytic inhibition of the insulin-like growth factor axis. *J Biol Chem* 2015; 290:3430-3439.
11. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone – past, present and future. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14:285-300.
12. Eggermann T, Begemann M, Binder G, et al. Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:19.
13. Azzi S, Salem J, Thibaud N, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2015; 52:446-453.
14. Wakeling EL, Brioule F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: First international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13:105-124.
15. Verloes A, Drunat S, Gressens P, et al. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. Editors GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2009 Sep 1:1993-2018 [updated 2013 Oct 31].
16. Ederly P, Marcaillou C, Sahbatou M, et al. Association of TALS developmental disorder with defect in minor splicing component U4atac snRNA. *Science* 2011; 332:240-243.
17. He H, Liyanarachchi S, Akagi K, et al. Mutations in U4atac snRNA, a component of the minor spliceosome, in the developmental disorder MOPD I. *Science* 2011; 332:238-240.
18. Rauch A, Thiel CT, Schindler D, et al. Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. *Science* 2008; 319:816-819.
19. Huber C, Munnich A, Cormier-Daire V. The 3M syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:143-151.
20. De Munnik SA, Bicknell LS, Aftimos S, et al. Meier-Gorlin syndrome genotype-phenotype studies: 35 individuals with prereplication complex gene mutations and 10 without molecular diagnosis. *Eur J Hum Genet* 2012; 20:598-606.
21. Argente J, Flores R, Gutiérrez-Arumí A, et al. Defective minor spliceosome mRNA processing results in isolated familial growth hormone deficiency. *EMBO Mol Med* 2014; 6:299-306.
22. Psäffle RW, DiMattia GR, Parks JS, et al. Mutation of the POU-specific domain Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. *Science* 1992; 257:1118-1121.
23. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998; 18:147-149.
24. Giordano M. Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30:679-691.
25. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of

growth hormone –a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 1966; 2:152-155.

26. Berg MA, Argente J, Chernausek S, et al. Diverse growth hormone receptor mutations in Laron syndrome. *Am J Hum Genet* 1993; 52:998-1005.

27. Ayling RM, Ross R, Towner P, et al. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor causes familial short stature. *Nat Genet* 1997; 16:13-14.

28. Kofoed EM, Hwa V, Little B, et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med* 2003; 349:1139-1147.

29. Scalco RC, Hwa V, Domené HM, et al. STAT5B mutations in heterozygous state have negative impact on height: another clue in human stature heritability. *Eur J Endocrinol* 2015; 173 (3):291-296.

30. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996; 335 (18):1363-1367.

31. Begemann M, Zirn B, Santen G, et al. Paternally inherited IGF2 mutation and growth restriction. *N Engl J Med* 2015; 373:349-356.

32. Domené HM, Bengolea SV, Martínez AS, et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med* 2004; 350:570-577.

33. Domené HM, Hwa V, Argente J, et al. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. *Horm Res* 2009; 72:129-141.

34. Abuzzahab J, Schneider A, Goddard A, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003; 349:2211-2222.

35. Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Pozo J, et al. New syndrome of short stature, mild microcephaly, skeletal abnormalities and high circulating IGF1, IGFBP-3 and ALS associated with a homozygous mutation in the gene for pregnancy-associated plasma protein A2 (PAPP-A2, pappalysin 2). 97th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Diego, CA, USA. March 5-8, 2015. OR03-1.

36. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF-I availability. *EMBO Mol Med* 2016; 8:363-374.

37. Hawkins-Carranza FG, Muñoz-Calvo MT, Martos-Moreno GÁ, et al. Recombinant human insulin like-growth factor-1 treatment increases bone mineral density and trabecular bone structure in children with PAPP-A2 deficiency. *Horm Res Paediatr* 2018; 89:200-204.

38. Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Pozo J, et al. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor-1 improves growth in patients with PAPP-A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:3879-3883.

39. Argente J. Challenges in the management of short stature. *Horm Res Paediatr* 2016; 85:2-10.

40. Sobreira NLM, Arachchi H, Buske OJ, et al. Matchmaker Exchange. *Curr Protoc Hum Genet*. 2017;95:9.31.1-9.31.15. Published 2017 Oct 18. doi: <https://doi.org/10.1002/cphg.50>.

41. Argente J. Genetic causes of growth disorders. *Curr Opin Endocr Metab Res* 2020; 14:7-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.03.007>.