

Formas no clásicas de deficiencia de hormona de crecimiento

JESUS POZO ROMAN*

INTRODUCCION

En 1956, LI y PAPKOFF (1) aislan y caracterizan la hormona de crecimiento humana (hGH). En 1958, RABEN publica el primer caso de tratamiento con éxito de un enanismo hipofisario con hGH extraída a partir de hipófisis de cadáveres (2) y al año siguiente, KNOBIL (3) confirma que sólo la GH de primates, que tiene características bioquímicas diferentes de la de los no primates, es activa biológicamente en el hombre. A partir de ese momento, y dada la escasa disponibilidad de GH extractiva (4), los tratamientos que se realizan y los criterios diagnósticos que se emplean son sumamente restrictivos. Este problema se palía, parcialmente, durante los años setenta con la creación de comités nacionales encargados de la recogida coordinada de hipófisis y la comercialización, por parte de las compañías farmacéuticas, de la hGH de origen extractivo. En los primeros años de la década de los ochenta se recogían alrededor de 300.000-400.000 hipófisis en todo el mundo, lo que suponía unos 5-6 millones de UI (5) y la posibilidad de tratar, no sólo a aquellos pacientes con un déficit completo (déficit clásico), sino también a pacientes con afectación menos marcada de la secreción de GH y a grupos con alteración idiopática del crecimiento. En 1985, gracias al desarrollo de la tecnología recombinante del ADN (6,7), se comercializa la hGH de origen biosintético lo que posibilita, definitivamente, la disponibilidad de cantidades ilimitadas de hGH y su posi-

ble aplicación terapéutica en otras formas de hipocrecimiento en las que, hasta ese momento, era impensable su utilización.

SECRECION DE HORMONA DE CRECIMIENTO

Simultáneamente con el incremento en la disponibilidad de hGH se producía un aumento concomitante en el conocimiento de las características de su secreción y de los mecanismos que regulan su secreción y actuación a nivel de los tejidos periféricos. Uno de los mayores avances, en este sentido, lo constituyó el descubrimiento y aislamiento, en 1984, del factor hipotalámico liberador de GH (GHRH) (8, 9).

Hoy día sabemos que la secreción de GH está regulada por un complejo sistema de control neuroendocrino con intrincadas relaciones entre sus componentes: sistema nervioso central (SNC), hipotálamo, hipófisis anterior, órganos diana y tejidos periféricos (10) (Fig. 1). El controlador final de la secreción y de sus características es el SNC (11); este control lo realiza a través de la liberación e interacción de, al menos, dos neuropéptidos hipotalámicos con acciones contrapuestas: el GHRH (hormona liberadora de GH) y la somatostatina o SRIH (hormona inhibidora de la secreción de GH) (12). La actuación de estos dos péptidos está, a su vez, modulada por otros neuropéptidos y neurotransmisores cerebrales y por determinadas sustancias periféricas, como hormonas (esteroides sexuales, hormonas tiroi-

* *Unidad de Crecimiento, Endocrinología y Metabolismo. H. «Niño Jesús». Madrid.*
* *Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».*

deas y adrenales) y factores de crecimiento (11). De la delicada interrelación de GHRH y SRIH resulta un patrón de secreción pulsátil. Alrededor de 4-8 excursiones pulsátiles se detectan a lo largo del día cuando se utilizan técnicas convencionales con toma de muestras cada 20-30 minutos (13, 14); sin embargo, a medida que se incrementa la frecuencia del muestreo, se observa una secreción pulsátil de alta frecuencia dentro de los picos secretorios mayores (15). Durante los períodos interpulso los niveles de GH se sitúan próximos o por debajo de los límites de sensibilidad del radioinmunoensayo (RIA) convencional (aproximadamente 0.5-1 ng/ml), mientras que durante los picos, estos niveles, suelen situarse alrededor de los 20 ng/ml; si bien, pueden alcanzar los 50 ng/ml, e incluso más, sobre todo en sujetos jóvenes. La mayor parte de la secreción de GH se produce, característicamente, durante la noche y en correlación con las fases electroencefalográficas de ondas lentas, pero pulsos de considerable magnitud pueden aparecer, en cualquier momento y de manera impredecible, a lo largo del día (13, 16, 17). Este patrón básico de secreción está modulado por una multitud de influencias: ciclo vigilia-sueño, actividad, estrés, aporte de nutrientes, estado de nutrición, composición corporal, edad, sexo, y probablemente por otros factores que desconocemos. Desgraciadamente también desconocemos, en gran medida, los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos que determinan el patrón de secreción y las vías a través de las cuales los distintos factores lo modifican y modulan.

El estado de nutrición es uno de los factores más importantes a la hora de determinar el patrón de secreción de la GH. En los estados de malnutrición y ayuno se observa un incremento de los niveles medios de GH (18, 19). La obesidad, por el contrario, determina una disminución marcada de estos niveles,

que se manifiesta, incluso, en la escasa o nula respuesta a estímulos farmacológicos y GHRH (20, 22).

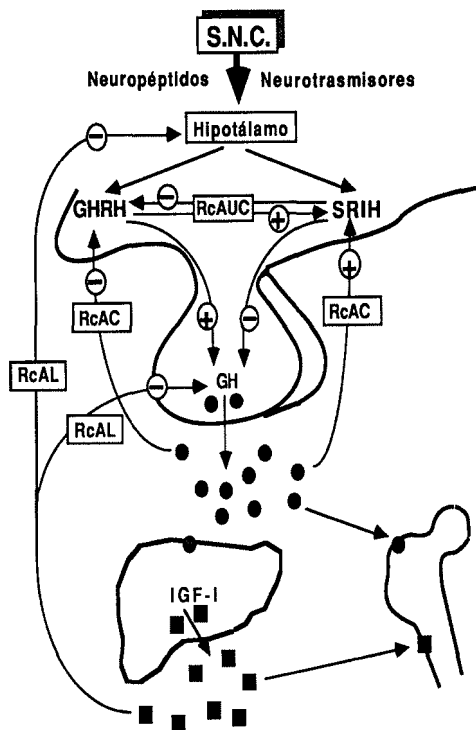


FIG. 1. Mecanismo de acción y de retrocontrol de la secreción de GH (RcAC: retrocontrol de asa corta; RcAL: retrocontrol de asa larga; RcAUL: retrocontrol de asa ultracorta)

En el momento del nacimiento los niveles GH son muy altos, disminuyen y permanecen más o menos estables a lo largo de la infancia (23-26). La llegada de la pubertad determina un incremento de los niveles de GH a expensas de una mayor amplitud de los pulsos de secreción (27). Una vez finalizada la pubertad, los niveles de GH tienden a disminuir (26).

Una vez que la GH es liberada a la sangre, se une a proteínas transportadoras (GHBPs) (28) y actúa mediante su unión a receptores específicos de la

membrana celular (29). La acción biológica más importante de la GH es la de estimular el crecimiento longitudinal del hueso; ésta, como muchas de sus otras acciones, la realiza, como fue propuesto en el año 1957 por SALMON y DAUGHADAY (30), a través de la síntesis de unas proteínas de estructura muy semejante a la de la proinsulina, las, por ello, denominadas IGFs (insulin-like growth factors - factores de crecimiento semejantes a la insulina) o también somatomedinas, de las cuales la más importante es la IGF-I o somatomedina C. No obstante, trabajos más recientes indican que la GH actúa también de una manera directa sobre el cartílago de crecimiento (31). Aunque el hígado es la mayor fuente de producción de somatomedinas, estos péptidos son sintetizados en multitud de tejidos, incluida la placa de crecimiento (32), desde los que pueden ser liberados al torrente circulatorio o desempeñar a nivel local funciones autocrinas o paracrinas (31, 33). Los IGFs también circulan en la sangre unidos a proteínas transportadores específicas (IGF-BPs) (34), cuya función biológica, al igual que la de las proteínas transportadores de GH, es sólo parcialmente conocida.

VALORACION DE LA SECRECION DE GH

En los últimos años numerosos estudios clínicos de tratamiento con hGH han sido llevados a cabo en diferentes grupos de pacientes con talla baja y nuevas metodologías aplicadas al estudio de la secreción y de sus mecanismos de control; sin embargo, el diagnóstico de déficit de GH (DGH) sigue siendo incierto. Nuevos aspectos han surgido en los últimos años que han despertado considerable interés por sus posibilidades diagnósticas: estudio de receptores, niveles de GHBP y IGF-BPs, tecnología recombinante del ADN aplicada al estudio de los déficits congénitos, análisis de variantes molecula-

res de GH, etc; sin embargo, y desde un punto de vista práctico, el diagnóstico de DGH sigue basándose en tres tipos de pruebas:

a) Test de estimulación

Hasta los años sesenta en que se introdujo el RIAA para determinar los niveles de GH en plasma (35), el diagnóstico de déficit de GH se basaba en criterios clínicos y antropométricos. Pronto se observó que en niños normales era habitual encontrar niveles basales de GH bajos y, con frecuencia, indetectables, y con ello la necesidad de valorar la respuesta de GH frente a estímulos fisiológicos (ejercicio, sueño) o farmacológicos (hipoglucemia insulínica, arginina, glucagón, clonidina, L-dopa, etc.) (36). Debido a que la respuesta a los distintos estímulos en sujetos normales mostró resultados discordantes, se estableció como criterios de DGH, además de los parámetros clínicos, la falta de una respuesta «aceptable» al menos a dos estímulos de provocación (36, 37). El problema residía, y reside, en establecer cuáles son esos niveles «aceptables» de respuesta. Inicialmente, y como consecuencia de la escasa disponibilidad de GH, se consideró que una respuesta ≥ 7 ng/ml a cualquier test indicaba una secreción normal y que una respuesta < 3 ng/ml, en al menos dos test, evidenciaba un déficit de GH (36). Se postuló que los niños con respuestas intermedias podrían constituir formas de «déficit parcial», sobre todo al constatar que el tratamiento con GH, de algunos de ellos, determinó una respuesta similar a la de los niños considerados como déficits completos (38). La rigidez de estos criterios respondía a la falta de GH y fue modificándose a medida que las cantidades disponibles de ésta fueron incrementándose. En la actualidad, en la mayoría de los países se asume como normal una respuesta ≥ 10 ng/ml y se

considera que hay: a) un déficit total, cuando la respuesta a dos pruebas farmacológicas es inferior a 5 ng/ml, y b) un déficit parcial, cuando ésta se sitúa entre 5 y menos de 10 ng/ml (39-41). Los criterios diagnósticos son, pues, cuando menos arbitrarios y, en sentido estricto, el término de déficit total de GH debería reservarse para aquellos niños, que como consecuencia de una delección del gen de la GH, son incapaces de sintetizarla; además, muchos de estos niños, con supuesto déficit completo de GH, responden normalmente a la administración de GHRH (42), reflejando, posiblemente, que la localización de la lesión es hipotalámica y no hipofisaria (43): En cualquier caso, la repuesta a GHRH en sujetos normales y patológicos es muy variable y puede depender, aparte de la existencia o no de un déficit, de los niveles hipofisarios de SRIH en el momento de la prueba.

b) Análisis de la secreción espontánea

El estudio de la secreción espontánea de GH a lo largo de las 24 horas del día, o en periodos más cortos, aprovechando el predominio nocturno de la secreción, se ha venido realizando desde la década de los sesenta. Varios métodos de análisis computarizado se han desarrollado de cara a estudiar, no sólo los niveles medios de secreción, sino las características de ésta en lo que se refiere a: número y amplitud de los picos de secreción, cantidad de GH secretada en forma pulsátil, área total bajo la curva de secreción, etc. (44, 45). Sin embargo, su importancia clínica se ha incrementado en los últimos años como consecuencia de: a) la publicación de algunos trabajos que sugieren la existencia de una correlación positiva entre la talla y la velocidad de crecimiento con la cantidad de GH total y secretada en forma de pulsos (46-50); y b) el hallazgo, en algunos pacientes con alteración del crecimiento y que respon-

den normalmente a los test de estimulación farmacológica, de una secreción espontánea disminuida (51). Este último punto indicaría que una respuesta normal a los test de estimulación no garantiza que un paciente secrete espontáneamente la cantidad de GH suficiente para un crecimiento normal (52) y que los test sólo reflejan el potencial de secreción, y no la secreción real (47). Sin embargo, no todos los autores encuentran esta correlación entre talla o velocidad de crecimiento y secreción espontánea (51, 53, 54), ni todos están de acuerdo en que el estudio de ésta tenga una mayor fiabilidad diagnóstica que los test de estimulación clásicos (56, 57) o la simple evaluación clínica y antropométrica del paciente (58). En apoyo de esta tesis está el hecho de que la secreción espontánea de GH muestra una gran variabilidad en sujetos normales, normales con talla baja y con déficit de GH, lo que determina un solapamiento entre los distintos grupos (53, 56). Por otra parte, y como en el caso de los test de estimulación, están por establecer, de una manera clara, cuáles son, si es que existen, los criterios que definen una secreción normal en función del sexo, de la edad y del estadio puberal. La mayoría de los autores consideran como normal una secreción media ≥ 3 ng/ml (51, 52).

Para terminar de complicar la evaluación de los criterios diagnósticos, éstos se establecieron cuando prácticamente todos los laboratorios utilizaban un mismo RIA; en la actualidad son muchos los disponibles, los coeficientes de variación interensayo son altos, hasta un 10 %, y las diferencias de resultados entre ellos pueden ser tan marcadas como del 100 % e incluso mayores (59). Todo ello dificulta sobremanera la comparación de resultados entre los distintos grupos e indica la necesidad, a la hora de valorar un paciente, de disponer de controles propios.

Otra aproximación diferente al análisis de la secreción espontánea de GH es el estudio de sus niveles en orina de 12-24 horas (60). Esta forma de estudiar la secreción, además de ser incruenta y mostrar una buena correlación con los niveles medios de secreción (61), presenta otras indudables ventajas: menor coste, mayor comodidad para el paciente y posibilidad de repetición en un mismo paciente en varias ocasiones; sin embargo, adolece de la misma variabilidad y solapamiento de resultados entre los distintos grupos de pacientes y controles y, además, no permite analizar el patrón de pulsatilidad, que parece ser determinante en el crecimiento, al menos en animales de experimentación como la rata (62).

Los datos acumulados indican que la secreción de GH es un «continuum» entre el déficit completo y la normalidad, en el que no es posible establecer un punto de ruptura que permita diferenciar una secreción «suficiente» o «insuficiente» (63). De ahí que la valoración clínica y antropométrica siga siendo hoy día una herramienta fundamental a la hora de evaluar a un niño con hipoprecimiento (Fig. 2).

c) Niveles de IGF-I

La somatomedina C o IGF-I, que es como se denomina actualmente a este factor de crecimiento, es una proteína cuya dependencia de la GH está ampliamente demostrada (64); no obstante, sus niveles son también muy influenciados por otros factores como: la edad cronológica, el estadio puberal y la nutrición. Un adecuado estado de nutrición es un prerrequisito indispensable para que la GH incremente la tasa de IGF-I (65). En el momento del nacimiento sus niveles son bajos y se van incrementando muy lentamente a lo largo de la infancia, para, al llegar a la pubertad, y coincidiendo con el ascenso de los niveles de GH, experimentar un marcado ascenso; en la edad adulta, descienden nuevamente al rango prepupal (66). La medida de su tasa plasmática basal se ha intentado utilizar como método indirecto de valoración de la secreción de GH y, por tanto, como método de despistaje de los pacientes deficitarios; desgraciadamente, también sus niveles muestran un solapamiento marcado entre pacientes hipopituitarios, niños normales con talla baja y niños con talla normal, sobre todo por debajo

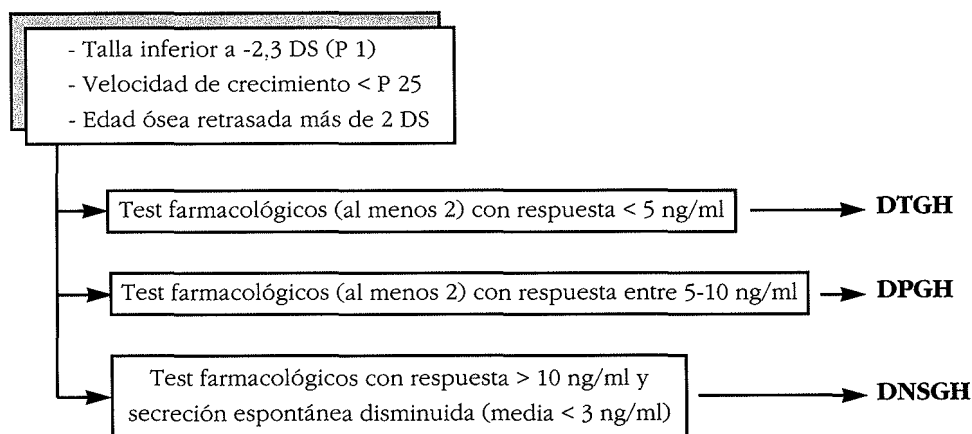


FIG. 2. Criterios auxológicos y bioquímicos de deficiencia de GH (DTGH: déficit total, DPGH: déficit parcial; DNSGH: disfunción neurosecretora de GH).

de los 5 años (67); por lo que es poco útil, sobre todo a la hora de identificar pacientes atípicos o dudosos.

CLASIFICACION DE LOS DEFICITS DE GH

Dejando aparte clasificaciones etiológicas, y considerando fundamentalmente los aspectos clínicos y las características de la secreción de GH, R.M. BLIZZARD (68) clasifica los déficits de ésta hormona en tres grupos:

a) Déficit clásico de GH. Serían aquellos pacientes con un déficit hormonal inequívoco tanto clínico como bioquímico. El ejemplo más claro serían los pacientes con delección del gen de la GH. Su aspecto fenotípico, sobre todo en los casos congénitos o de aparición en los primeros años de la vida, es característico: talla baja, adiposidad troncular y aspecto más infantil del que por la edad les correspondería.

b) Déficit no-clásico de GH. Serían aquellos pacientes con un déficit hor-

monaal «parcial» o cuestionable. Dentro de éste grupo tendrían cabida varias entidades que comentaremos posteriormente con más amplitud: el déficit parcial, la disfunción neurosecretora de GH (DNSGH) y posiblemente también el retraso constitucional del desarrollo y de la pubertad (RCDP) y la talla baja de causa psicosocial.

c) Síndromes semejantes al DGH (síndromes DGH-like). Son pacientes que en la mayoría de los casos tienen un aspecto fenotípico de déficit clásico, pero en los que los niveles de GH son normales e incluso elevados. Los niveles de IGF-I pueden encontrarse elevados, disminuidos o normales, dependiendo del síndrome específico (Tabla I).

Otra aproximación diagnóstica muy simple, pero eminentemente práctica a la hora de valorar qué pacientes son susceptibles de beneficiarse con un tratamiento con GH exógena, y que surge de la ya comentada dificultad en la defi-

TABLA I. Síndromes de DGH-like

	Basal			Tras GH			Ref.
	GH	IGF-I	GH-BP	VC	IGF-I	Etiopatogenia	
• Síndrome de Laron	N o A	D	Ausente	NM	NM	•Receptor de GH ausente o no funcionante (AR)	69-71
• Pigmeos (Africa)	N o A	D	D	?	NM	•¿Déficit parcial del receptor de GH? o ¿déficit de GH-BP?	72, 73
• Montaña OK (Nueva Guinea)	N o A	N	D	?	?	•¿Déficit parcial del receptor de GH? o ¿déficit de GH-BP?	74
• GH Inactiva	N o A	D	N	A	A	•GH inactiva biológicamente pero inmunorreactiva	75, 76
• Resistencia al IGF-I	N o A	A	N	NM	NM	•¿Disminución de la afinidad del receptor?	77, 78

* N: Normal; A: Aumentada; D: Disminuida; NM: no se modifica; VC: Velocidad de crecimiento; AR: autosómico recesivo; ?: desconocido.

nición del DGH, es la sugerida por MILNER (79, 80). Este autor propone, en función de la respuesta a los test convencionales de GH y la presencia o no de las manifestaciones auxológicas características de los déficits de GH (en especial el ritmo de crecimiento lento),

diferenciar tres categorías de pacientes: normales, con secreción deficitaria y con secreción insuficiente (Fig. 3). Casi todos los pacientes deficitarios y un porcentaje variable de los insuficientes responderán positivamente a la administración de GH exógena.

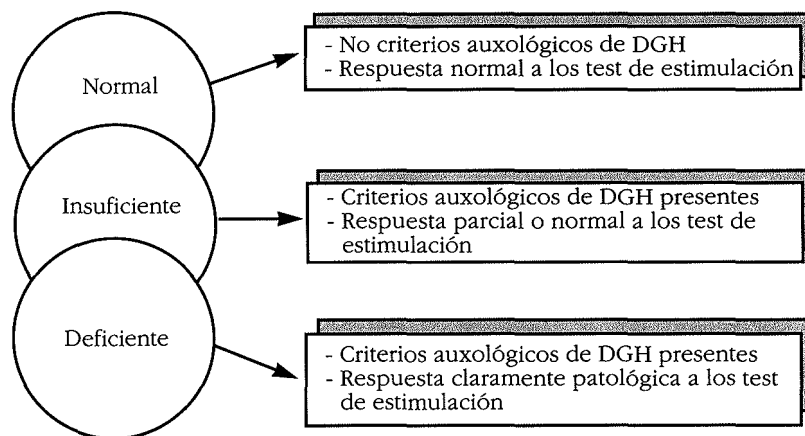


Fig. 3. Clasificación de los estados de secreción de GH (Milner, 1986)

DEFICIT PARCIAL DE GH

El concepto de déficit parcial, como ya hemos comentado, es un concepto arbitrario y sujeto a discusión que en la actualidad tiende a desaparecer para ser incluido, junto con el déficit total, bajo el nombre genérico de DGH. No obstante, estos pacientes muestran algunas diferencias respecto a los déficits totales, como es el hecho de no presentar, al menos de forma tan clara, el aspecto fenotípico característico de éstos y el de que rara vez se presentan asociados a otros déficits hormonales hipofisarios (81). Esta entidad debe sospecharse en cualquier niño con velocidad de crecimiento disminuida, sobre todo, si su edad ósea se encuentra retrasada. Presentan una respuesta a los test de estimulación farmacológica intermedia entre la considerada normal y la propia

del déficit completo y los niveles de IGF-I se encuentran sólo ligeramente disminuidos o en el rango bajo de la normalidad (68). La secreción espontánea de GH se encuentra en la mayoría de los casos disminuida y se sitúa, en la mayoría de los casos, en un rango intermedio entre el déficit clásico y el grupo control (52); si bien, se han descrito pacientes con secreción espontánea dentro del rango bajo de la normalidad (56). No es posible, con los conocimientos actuales, explicar esta paradoja. Quizás, como postula ROSE y cols (56), estos niños necesiten unos niveles más altos de GH, dentro del rango normal, para crecer a un ritmo adecuado y la presencia de esta alteración sea mejor reflejada por los test de estimulación, que por la medida de la secreción espontánea. Su respuesta al tratamiento

con GH es similar (82) o ligeramente inferior a la de los déficits totales (83, 84).

DISFUNCION NEUROSECRETORA DE GH

La asociación de velocidad de crecimiento disminuida con alteraciones en la secreción espontánea de GH y respuesta normal a los test de estimulación, fue descrita por BLATT y cols. (85) en 1984, en niños con leucemia linfoblástica aguda que habían recibido irradiación craneal profiláctica. Posteriormente, SPILIOTIS y cols. (51) demuestran la existencia de alteraciones similares en niños no irradiados con alteración del crecimiento y postulan la existencia, en este grupo de pacientes, de anomalías en la neuroregulación de la secreción de GH. Denominan al cuadro «disfunción neurosecretora de GH» y establecen como criterios diagnósticos: 1) talla inferior al P 1, 2) velocidad de crecimiento ≤ 4 cm/año, 3) edad ósea retrasada ≥ 2 años respecto a la edad cronológica, 4) respuesta normal a los test de provocación de GH (pico > 10 ng/ml), 5) niveles bajos de SmC y 6) alteración del patrón de secreción espontánea de GH. El tratamiento de con GH exógena determinó, en 6 de los 7 pacientes estudiados, un marcado incremento de la velocidad de crecimiento y de las tasas de SmC. Un año más tarde, en 1985, ZADIK y cols. (47) encuentran hallazgos similares al estudiar 71 pacientes con talla baja y test de provocación normales y demostrar que un 45 % de ellos presentaban una concentración integrada de GH en el rango del grupo con déficit clásico. Estudios posteriores (86) demostraron que los pacientes con DNSGH tienen un pico de respuesta a los test de estimulación de GH intermedio entre los déficits clásicos de GH y el de los sujetos control y que responden (pico ≥ 10 ng/ml) mejor a clonidina (59 % vs 82 % de los controles) y GRF (75 % vs 93 % de los contro-

les) que a hipoglucemia insulínica (39 % vs 78 % de los controles). El análisis de la secreción espontánea con métodos computarizados (87) demuestra la existencia de una pulsatilidad disminuida a expensas de una disminución en el número y amplitud de los pulsos de secreción (86, 88) que condiciona una disminución de la secreción total, valorada como área bajo la curva de secreción, y de la secreción pulsátil, valorada como área bajo los picos.

La respuesta de este grupo de pacientes a la terapia con GH exógena es similar a la de los pacientes con déficit clásico (88, 89) o, como en el caso de los déficits parciales, ligeramente inferior (90).

RETRASO CONSTITUCIONAL DEL DESARROLLO Y DE LA PUBERTAD

El concepto de RCDP es un concepto puramente estadístico; de forma que, un paciente se considera que tiene un RCDP cuando no ha iniciado la pubertad en el momento en que el 97 % de la población ya lo ha hecho; o lo que es lo mismo, cuando un niño no ha alcanzado un volumen testicular de al menos 4 ml a los 14 años y una niña no ha iniciado el desarrollo mamario a los 13 años (91). El retraso en el inicio de la pubertad no es un hecho aislado, sino que responde, en la mayoría de los casos, a un patrón hereditario de crecimiento y desarrollo (alrededor del 60-90 % de los pacientes tienen antecedentes familiares de retraso puberal). Este patrón se manifiesta ya en los primeros años de la infancia y que se va a caracterizar clínica y auxológicamente por: 1) talla baja o en los límites de la normalidad, 2) una velocidad de crecimiento normal, salvo en la edad preescolar y en los años previos al inicio de la pubertad en que el ritmo de crecimiento es característicamente bajo, 3) retraso, a veces muy marcado, de la madura-

ción ósea (superior a dos años), y 4) retraso en el inicio de la pubertad superior a dos años respecto a la media de la población. Característicamente es un varón (el RCDP es más frecuente en varones o al menos es un motivo de consulta más frecuente en ellos) que nace con un peso y una talla normales y que crece a un ritmo normal hasta aproximadamente el año o los dos años de vida; en ese momento su velocidad de crecimiento se enlentece y su maduración ósea se retrasa de forma paralela. Ello determina que su talla, al inicio del período escolar, se sitúe en los límites inferiores de la normalidad o por debajo de éstos, dependiendo en gran manera de la talla media familiar. A partir de ese momento, crece a un ritmo normal hasta la edad en que normalmente se inicia la pubertad, en que nuevamente su ritmo de crecimiento disminuye hasta que se produce el estirón puberal, con un retraso aproximado de 2-4 años respecto a la media de la población. La talla definitiva que alcanza suele ser adecuada para su talla familiar.

Aunque más que una enfermedad, el RCDP representa uno de los extremos de la distribución gaussiana de la edad de desarrollo puberal, presenta graves problemas de diagnóstico diferencial con el DGH y con el hipogonadismo hipogonadotrópico y, con frecuencia, es motivo de preocupación para los padres y causa de problemas psicosociales para el niño. Además, no todos los autores coinciden en la benignidad del cuadro y sugieren la existencia de un déficit real de GH.

La mayoría de los autores aceptan la existencia, como un hecho frecuente en este grupo de pacientes, de un déficit transitorio de GH en el momento del retraso puberal (92-94). Es una realidad que un porcentaje de estos niños presentan respuestas subnormales a los test de estimulación, secreción espontánea disminuida y niveles bajos de IGF-I

(95) en los años que preceden a la pubertad y que se normalizan una vez que ésta se inicia o cuando son tratados con dosis puberales de esteroides sexuales (96-97). Por ello, se ha propuesto que una forma de diferenciar estos déficits transitorios del DGH sería realizar los test de estimulación previa primación con esteroides sexuales (98). Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en ello, dado que algunos de estos niños, que incrementan sus niveles de respuesta de GH tras la primación esteroidea, no experimentan posteriormente un adecuado estirón puberal (99).

Otros autores, en especial BIERICH (100), sostienen que la secreción insuficiente de GH, en estos pacientes, no es un hecho transitorio, sino permanente y que varios hechos sustentan esta tesis. Las tallas finales de algunos de estos niños, sobre todo los que tienen una edad ósea más retrasada, se han encontrado, en algunos trabajos, substancialmente inferiores a las esperables en función de su talla familiar (101). Aunque tras la primación esteroidea responden con cifras de GH por encima de los valores considerados diagnósticos de DGH, estas respuestas son, en muchos casos, de menor magnitud que las de los niños puberales normales (100). Por último, BIERICH ha analizado la secreción espontánea nocturna de 133 pacientes con RCDP, 87 de ellos prepuberales, y encuentra que sus valores medios de secreción son aproximadamente la mitad de los niños control a cualquier edad y en cualquier estadio puberal (102); en función de ello, postula que: la talla baja y el retraso puberal de los pacientes con RCDP serían secundarios a una reducción de la secreción espontánea de GH y, por tanto, que deberían ser tratados con GH exógena. Sin embargo, otros autores no encuentran esta disminución de la secreción espontánea de GH en el período prepuberal (103) y aunque se ha

demostrado que la GH exógena puede incrementar el ritmo de crecimiento de estos pacientes (104), es una terapia muy cara, no exenta de potenciales efectos secundarios, que requiere inyecciones diarias y de la que apenas tenemos información, en lo que a este grupo de pacientes se refiere, de los resultados a largo plazo sobre la talla final. No se suele considerar, pues, una indicación de tratamiento con GH; máxime, cuando la mayoría de estos niños, sin tratamiento alguno alcanzan una talla final normal (105) y existen otras alternativas terapéuticas más baratas, sencillas y efectivas para aquellos niños en los que el RCDP determine alteraciones psicológicas o de adaptación social lo suficientemente importantes como para requerir una intervención médica, aparte de un adecuado apoyo psicológico (106). El tratamiento más habitual en estos casos suele ser, en varones, la administración, durante un período corto, de dosis bajas de oxandrolona que aceleran la aparición del estirón puberal en aquellos niños en que ya se ha iniciado la pubertad; o la administración de testosterona intramuscular para inducir el inicio de ésta, en aquellos casos en que no se ha iniciado. En las raras ocasiones en que sea una niña la que precise tratamiento, éste se realiza con estrógenos, de cara a inducir el desarrollo mamario y el inicio espontáneo de la pubertad.

TALLA BAJA DE CAUSA PSICOSOCIAL

Este cuadro, conocido hace muchos años, pero escasamente comprendido, constituye un síndrome caracterizado por talla baja y/o retraso puberal en un contexto de maltrato psicológico o de privación afectiva y para el que no se encuentra otra explicación (107). Los primeros antecedentes de este tipo de pacientes se remontan al siglo XVIII y se refieren a casos de fallecimientos de niños en asilos infantiles. En 1947,

TALBOT describe niños con talla baja que atribuye a alteraciones emocionales y postula la existencia de un posible déficit transitorio de GH, cuando las técnicas para confirmar esta hipótesis no estaban todavía disponibles (108). En 1967, POWELL y cols. publican el estudio que podemos calificar de definitivo, en el que sientan las bases del papel de los factores psicológicos en el crecimiento infantil (109, 110) y que permitió que muchos de estos cuadros fueran, a partir de entonces, reconocidos.

La sintomatología que presentan estos niños puede ser más o menos abigarrada (polifagia, polidipsia, enuresis, alteraciones del carácter y del sueño, coprofagia, etc.) en un contexto familiar de rechazo de los hijos y maltrato psicológico y/o físico. La malnutrición con o sin signos de malabsorción y esteatorrea es relativamente frecuente. Sin embargo, en la mayoría de los casos que refieren una historia clínica característica de esteatorrea, las pruebas de laboratorio son incapaces de demostrar la existencia de malabsorción (107). Aproximadamente en un 50-60 % de estos niños muestran anomalías endocrinológicas, la más frecuente de las cuales es el DGH (111), que se manifiesta por una disminución en la respuesta a los test de estimulación ((110) y una tasa de IGF-I disminuida (112); ambos parámetros se normalizan rápidamente (DGH transitorio), una vez que el paciente es separado del ambiente psicosocial desfavorable. Los datos disponibles en lo que a secreción espontánea de GH se refiere, en estos niños, aun siendo escasos muestran una disminución marcada de la secreción media y de la amplitud de los pulsos secretorios (107, 13). Curiosamente, en estos pacientes, se ha descrito una disminución importante de las fases de ondas lentas en los estudios electroencefalográficos de sueño (114), fases que, como está ampliamente demostrado,

muestran una estrecha relación con la secreción de GH.

El tratamiento de estos enfermos pasa, ineludiblemente, por el cambio del ambiente psicológico del niño; lo que, en la mayoría de los casos, supone la separación del ambiente familiar, dada la incapacidad de la mayoría de los padres para modificar la actitud hacia sus hijos. Esta separación va seguida de un crecimiento rápido de recuperación y de una normalización de todos los parámetros clínicos y de laboratorio. Desgraciadamente, el pronóstico de estos niños, en lo que se refiere a la

estabilidad emocional y nivel de inteligencia, es pobre, sobre todo en aquellos casos de diagnóstico tardío (115). Por último, los escasos intentos de tratamiento con GH exógena (116, 117), mientras permanecen en su ambiente adverso, han determinado un nulo o mínimo incremento del ritmo de crecimiento, sin apenas aumento de los niveles de IGF-I; lo que indicaría la existencia, al menos en algunos de los pacientes, de una resistencia periférica a la acción de la GH, que como otras muchas cuestiones, referidas a este cuadro, permanecen sin aclarar.

BIBLIOGRAFIA

1. LI, C. H.; EVANS, H. M.: *The isolation of pituitary growth hormone*. Science 1944. 99: 183-4.
2. RABEN, M. S.: *Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone*. J Clin Endocrinol Metab 1958. 18: 901-3.
3. KNOBIL, E.; GREEP, R. O.: *The physiology of growth hormone with particular reference to its action in the Rhesus Monkey and the «species specificity»*. Problem Recent Prog Horm Res 1959. 15: 1-7.
4. RABEN, M. S.: *Preparation of growth hormone from pituitaries of man and monkey*. Science 1957. 125: 883.
5. RAITI, S.: *Statistical Aspects of bGH therapy for hypopituitarism*. En: Laron, Z., Butenandt, O., Raiti, S. eds. *Clinical use of growth hormone. Present and future aspects*. Karger: Basel. *Pediatr Adolesc Endocr* (vol. 16) 1987. 1-12.
6. GOEDEL, D. V.; HEYNEKER, H. L.; HOZUMI, T. y cols.: *Direct expression in Escherichia Coli of a DNA sequence coding for human growth hormone*. Nature 1981. 281: 54-48.
7. OLSON, K.; FENNO, J.; LING, N. y cols.: *Purified growth hormone from E. Coli is biologically active*. Nature 1981. 293: 408-11.
8. GUILLEMIN, R.; BRAZEAU, P.; BÖHLEN, P.; ESCH, F.; LING, N.; WEHRENBURG, W. B.: *Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor caused acromegaly*. Science 1982. 218: 585-7.
9. RIVIER, J.; SPIESS, J.; THORNER, M.; VALE, W.: *Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumour*. Nature 1982. 300: 276-8.
10. TANNENBAUM, G. S.: *Neuroendocrine control of growth hormone secretion*. *Proceedings of the 10th International Symposium: Growth and growth disorders (Madrid, 1990)*. Acta Paediatr Scand 1991. 372 (supl): 5-16.
11. MÜLLER, E. E.: *Neural control of somatotrophic function*. Physiol Rev 1987. 67: 962-1053.
12. TANNENBAUM, G. S.; LING, N.: *The interrelationship of growth hormone (GH) releasing factor and somatostatin in generation of the ultradian rhythm of GH secretion*. Endocrinology 1984. 115: 1952-7.
13. QUABBE, H. J.: *Chronobiology of growth hormone secretion*. En Bercu, B. B. ed. *Proceedings of the International Symposium on Growth Hormone (Serono Symposia, Tampa-Florida, 1987): Basic and clinical aspects of growth hormone*. New York. Plenum Press 1988. 173-83.
14. MARTIN, J. B.: *Regulation of growth hormone secretion*. En Raiti, S.; Tolman, R. A. eds. *Human growth hormone*. Plenum Publishing Corporation 1986. 303-23.
15. EVANS, W. S.; FARIA, A. C. S.; CHRISTIANSEN, E. et al: *Impact on intensive venous sampling on characterization of pulsatile GH release*. Am J Physiol 1987. 252: E549-E556.
16. QUABBE, H. J.; SCHILLING, E.; HELGE, H.: *Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour fast in normal adults*. J Clin Endocrinol Metab 1966. 26: 1173-7.
17. HO, K. Y.; EVANS, W. S.; BLIZZARD, R. M. et al: *Effects of sex and age on the 24 hour secre-*

- tory profile of GH secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987. 64: 51-8.
18. HINTZ, R. L.; SUSKIND, R.; AMATAYAKUL, K. et al: *Plasma somatomedin and growth hormone values in children with protein-calorie malnutrition*. *J Pediatr* 1978. 92: 153-6.
 19. HO, K. Y.; VELDHIJS, J. D.; JOHNSON, M. L. et al: *Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man*. *J Clin Invest* 1988. 81: 968-75.
 20. DIÉGUEZ, C.; PAGE, M. D.; SCANLON, M. F.: *Growth hormone neuroregulation and its alterations in diseases states*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988. 28: 109-43.
 21. WILLIAMS, T.; BERELOWITZ, M.; JOFFEE, S. N. et al.: *Impaired growth hormone responses to growth hormone releasing factor in obesity*. *N Eng J Med* 1984. 311: 1403-7.
 22. CORDIDO, F.; DIÉGUEZ, C.; CASANUEVA, F.: *Effect of control cholinergic neurotransmission enhancement by pyridostigmine on the growth hormone secretion elicited by clonidine, arginine, or hypoglycemia in normal and obese subjects*. *J Clin Endocrinol Metab* 1990. 70: 1361-70.
 23. JANSSON, J. O.; EDÉN, S.; ISAKSSON, O.: *Sexual dimorphism in the control of growth hormone secretion*. *Endocr Rev* 1985. 6: 128-50.
 24. ALBERTSSON-WIKLAND, K.; ROSBERG, S.: *Dynamics of GH secretion in children*. En *Bercu, B. B. ed. Proceedings of the International Symposium on Growth Hormone (Serono Symposia, Tampa-Florida, 1987): Basic and clinical aspects of growth hormone*. New York. Plenum Press 1988. 109-18.
 25. ZADIK, Z.; CHALEW, S. A.; KOWARSKI, A. A.: *Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation*. *J Clin Endocrinol Metab* 1990. 932-6.
 26. ZADIK, Z.; CHALEW, S. A., MCCARTER, R. J. JR.; MEISTAS, M.; KOWARSKI, A. A.: *The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals*. *J Clin Endocrinol Metab* 1985. 60: 513-6.
 27. MAURAS, N.; BLIZZARD, R. M.; LINK, K.; JOHNSON, M. L.; ROGOL, A. D.; VELDHIJS, J. D.: *Augmentation of growth hormone secretion during puberty: evidence for a pulse amplitude-modulated phenomenon*. *J Clin Endocrinol Metab* 1987. 64: 596-601.
 28. BAUMANN, G.: *Growth hormone binding proteins in plasma - An update*. *Acta Paediatr Scand* 1990. 367 (supl): 142-7.
 29. WATERS, M. J.; BARNARD, R. T.; LOBIE, P. E.; y cols.: *Growth hormone receptors - their structure, location and role*. *Acta Paediatr Scand* 1990. 366 (supl): 60-72.
 30. SALMON, W. D.; DAUGHADAY, W. H.: *A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro*. *J Lab Clin Med* 1957. 49: 825-36.
 31. ISAKSSON, O. G. P.; NILSSON, A.; ISGAARD, J.; LINDAHL, A.: *Cartilage as a target tissue for growth hormone and insulin-like growth factor I*. *Acta Paediatr Scand* 1990. 367 (supl): 137-41.
 33. HOLLY, J. M. P.; WASS, J. A. H.: *Insulin-like growth factors; autocrine, paracrine or endocrine? New perspectives of the somatomedin hypothesis in the light of recent developments*. *J endocrinol* 1989. 122: 611-18.
 34. BAXTER, R. C.: *Insulin-like growth factor (IGF) binding proteins: the role of serum IGF-BPs in regulation IGF availability*. *Acta Paediatr Scand* 1991. 372 (supl): 107-14.
 35. HUNTER, W. M.; GREENWOOD, F. C.: *A radioimmuno-electrophoretic assay for human growth hormone*. *Biochemistry* 1964. 91: 43-56.
 36. FRASIER, S. D.: *A review of growth hormone stimulation tests in children*. *Pediatrics* 1974. 53: 929-37.
 37. *Committee on Growth Hormone Usage, The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and Committee on drugs. Growth hormone in the treatment of children with short stature*. *Pediatrics* 1983. 72: 891-4.
 38. JOSS, E. E.; ZUPPINGER, K. A.: *The significance of intermediate plasma growth hormone levels in growth retarded children*. *J Pediatr* 1972. 81: 1092.
 39. HERNANDEZ, M.: *Indicaciones y técnica del tratamiento con hormona de crecimiento*. En *Hernández, M. ed. Hormona de crecimiento*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S. A., 1988. 163-91.
 40. RODRIGUEZ-ARNAO, M. D.; CASO, E.; GOMEZ-PAN, A.: *Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento en los retrasos de talla*. *Pediatría* 1987. 46 (Oct): 22-31.
 41. LARON, Z.; KERET, R.; DICKERMAN, Z.; BAUMAN, B.; PERTZELAN, A.: *Difficulties in the diagnosis of partial growth hormone deficiency*. En *Laron, Z.; Butenandt, O.; Raiti, S. eds. Clinical use of growth hormone. Present and future aspects*. *Pediatr. Adolesc. Endocr.* vol 16. Basel: Karger, 1986. 13-25.
 42. BORGES, J.; BLIZZARD, R.; GELATO, M. y cols.: *Effects of human pancreatic growth hormone releasing factor on growth hormone and somatomedin-C levels in patients with idiopathic growth hormone deficiency*. *Lancet* 1983. 2: 119-23.
 43. LARON, Z.; KERET, R.; BAUMAN, B. y cols.: *Differential diagnosis between hypothalamic and*

- pituitary bGH deficiency with the aid of synthetic GHRH 1-44.* Clin Endocrinol (Oxf) 1984. 211: 9.
44. ARGENTE, J.; FARIA, A. C. S.: *Métodos de análisis de la secreción hormonal pulsátil. I. Interés y perspectivas.* Endocrinología 1988. 35: 218-26.
 45. VELDHUIS, J. D.; FARIA, A.; VANCE, M. L.; EVANS, W. S.; THORNER, M. O.; JOHNSON, M. L.: *Contemporary tools for the analysis of episodic growth hormone secretion and clearance in vivo.* Acta Paediatr Scand 1988. 347 (supl): 63-82.
 46. ALBERTSSON-WIKLAND, K.; ROSBERG, S.: *Dynamics of GH secretion in children.* En Bercu, B. B. ed. *Proceedings of the International Symposium on Growth Hormone (Sero Symposium, Tampa-Florida, 1987): Basic and clinical aspects of growth hormone.* New York: Plenum Press 1988. 109-18.
 47. ZADIK, Z.; CHALEW, S.A.; RAITI, S.; KOWARSKI, A. A.: *Do short children secrete insufficient growth hormone?* Pediatrics 1985. 76: 355-60.
 48. ALBERTSSON-WIKLAND, K.; ROSBERG, S.: *Analyses of 24-hour growth hormone profiles in children: relation to growth.* J Clin Endocrinol Metab 1988. 67: 493-500.
 49. HINDMARSH, P.; SMITH, P. J.; BROOK, C. G. D.; MATTHEWS, D. R.: *The relationship between height velocity and growth hormone secretion in short prepubertal children.* Clin Endocrinol (Oxf) 1987. 27: 581-91.
 50. ROCHICCIOLI, P.; MESSINA, A.; TAUBER, M. T.; ENJAUME, C.: *Correlation of the parameters of 24-hour growth hormone secretion with growth velocity in 93 children of varying height.* Horm Res 1989. 31: 115-8.
 51. SPILLOTIS, B. E.; AUGUST, G. P.; HUNG, W.; SONIS, W.; MENDELSON, W.; BERCU, B. B.: *Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature.* Jama 1984. 251: 2223-30.
 52. BERCU, B. B.; SHULMAN, D.; ROOT, A. W.; SPILLOTIS, B. E.: *Growth hormone provocative testing frequently does not reflect endogenous secretion.* J Clin Endocrinol Metab 1986. 63: 709-15.
 53. COSTIN, G.; KAUFMAN, F. R.; BRASEL, J. A.: *Growth hormone secretory dynamics in subjects with normal stature.* J Pediatr 1989. 115: 537-44.
 54. ZADIK, ZVI; CHALEW, S. A.; KOWARSKI, A.: *Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation.* J Clin Endocrinol Metab 1990. 71: 932-36.
 55. COSTIN, G.; KAUFMAN, F. R.: *Growth hormone secretory patterns in children with short stature.* J Pediatr 1987. 110: 362-8.
 56. ROSE, S. R.; ROSS, J. L.; URIARDE, M.; BARNES, K. M.; CASSORLA, F. G.; CUTLER, G. B. JR.: *The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency.* N Eng J Med 1988. 319: 201-7.
 57. LANES, R.: *Diagnostic limitations of spontaneous growth hormone measurements in normally growing prepubertal children.* AJDC 1989. 143: 1284-6.
 58. MILNER, R. D. G.; BARNES, N. D.; BUCKLER, J. M. H. y cols.: *United Kingdom multicentre clinical trial of Somatrem.* Arch Dis Child 1987. 62: 776-779.
 59. GRANADA, M. L.; SANMARTI, A.; LUCAS, A. y cols.: *Assay-dependent results of immunoassayable spontaneous 24-hour growth hormone secretion in short children.* Acta Paediatr Scand 1990. 370 (supl): 63-70.
 60. TOMITA, H.; OGAWA, M.; KAMIJO, T. y cols.: *A highly sensitive sandwich enzyme immunoassay of urinary growth hormone in children with short stature, Turner's syndrome and simple obesity.* Acta Endocrinol (Copenh) 1989. 121: 513-9.
 61. OKUNO, A.; YANO, K.; ITOH, Y. y cols.: *Urine growth hormone determinations compared with other methods in the assessment of growth hormone secretion.* Acta Paediatr Scand 1987. 337 (supl): 74-81.
 62. JANSSON, J.O.; ISAKSSON, O.; EDEN, S.; ISGAARD, J.; CARLSSON, L.; EKBERG, S.: *Effects of plasma GH pattern on growth factors and body growth.* En Frisch, H.; Thorner, M. O., eds. *Proceedings of the International Symposium (Sero Symposium, Viena 1988): Hormonal regulation of growth (Sero Symposia Publications from Raven Press; v. 58).* New York: Raven Press, 1989. 185-99.
 63. LIPPE, B.; FRASIER, S. D.: *How should we test for growth hormone deficiency, and whom should we treat?* J Pediatr 1989. 115: 585-7.
 64. PHILLIPS, L. S.; VASSILOPOULOU-SELLIN, R.: *Somatomedins (second of two parts).* N Eng J Med 1980. 302: 438-46.
 65. UNDERWOOD, L. E.; CLEMMONS, D. R.; MAES, M.; D'ERCOLE, A. J.; KETELSLEGERS, J. M.: *Regulation of somatomedin-C/insulin-like growth factor I by nutrients.* Horm Res 1986. 24: 166-76.
 66. HALL, K.; BRISMAR, K.; THOREN, M.: *Update on somatomedin.* Acta Paediatr Scand 1988. 347 (supl): 87-92.
 67. ROSENFELD, R. G.; WILSON, D. M.; LEE, P. D. K.; HINTZ, R. L.: *Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation.* J Pediatr 1986; 109: 428-33.
 68. BLIZZARD, R. M.: *Growth hormone deficiency (GHD) and GHD-like syndromes.* En Müller,

- E. E.; Cocchi, D.; Locatelli, V. eds. *Advances in growth hormone and growth factor research*. Pythagora Press, Roma-Milano y Springer-Verlag, Berlín-Heilderberg, 1989. 285-98.
69. LARON, Z.: *Enanismo tipo Laron (deficiencia hereditaria de somatomedina)*. Revisión. Rev Esp Pediatr 1986. 42: 87-107.
 70. BAUMANN, G.; SHAW, M. A.; WINTER, R. J.: *Absence of the plasma growth hormone-binding protein in Laron-type dwarfism*. J Clin Endocrinol Metab 1987. 65: 814-6.
 71. AMSELEM, S.; DUQUENOY, P.; ATTREE, O. y cols.: *Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene*. N Eng J Med 1989. 321: 989-95.
 72. MERIMEE, T. J.; ZAPP, J.; FROESCH, E. R.: *Dwarfism in the pygmy. An isolated deficiency of insulin-growth factor I*. N Eng J Med 1981. 305: 965-8.
 73. BAUMANN, G.; SHAW, M. A.; MERIMEE, T. J.: *Low levels of high-affinity growth hormone-binding protein in African pygmies*. N Engl J Med 1989. 320: 1705-9.
 74. BAUMANN, G.; SHAW, M. A.; BRUMBAUGH, R. C.; SCHWARTZ, J.: *Short stature and decreased serum growth hormone-binding protein in the Mountain Ok people of Papua New Guinea*. J Clin Endocrinol Metab 1991. 72: 1346-9.
 75. KOWARSKY, A. A.; SCHNEIDER, J.; BEN-GAUM, E.; WELDON, V. V.; DAUGHADAY, W. H.: *Growth failure with normal serum RIA GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous growth hormone*. J Clin Endocrinol Metab. 1978. 47: 461-4.
 76. VALENTA, L. J.; SIEGEL, M. D.; LESNIAK, M. y cols.: *Pituitary dwarfism in a patient with circulating abnormal growth hormone polymers*. N Eng J Med 1985. 312: 214-6.
 77. LANES, R.; PLOTNIK, L. P.; SPENCER, E. M.; DAUGHADAY, W. H.; KOWARSKY, A. A.: *Dwarfism associated with normal serum growth hormone and increased bioassayable, receptor assayable, and immunoassayable somatomedin*. J Clin Endocrinol Metab 1980. 50: 485-8.
 78. BIERICH, J. R.; MOELLER, H.; RANKE, M. B.; RODENFELD, R. G.: *Pseudo-pituitary dwarfism due to resistance to somatomedin: a new syndrome*. Eur J Pediatr 1984. 142: 187-8.
 79. MILDNER, R. D. G.: *Which children should have growth hormone therapy?* Lancet 1986. 1: 483-85.
 80. MILDNER, R. D. G.: *A critical overview of the state of the art*. En Müller, E. E.; Cocchi, D.; Locatelli, V. eds. *Advances in growth hormone and growth factor research*. Pythagora Press, Roma-Milano y Springer-Verlag, Berlín-Heilderberg, 1989. 341-52.
 81. PREECE, M. A.: *Diagnosis and treatment of children with growth hormone deficiency*. Clinics in Endocrinology and Metabolism 1982. 11 (Nº 1): 1-24.
 82. WIT, J. M.; FABER, J. A. J.; VAN DEN BRANDE, J. L.: *Growth response to human growth hormone treatment in children with partial and total growth hormone deficiency*. Acta Paediatr Scand 1986. 75: 767-73.
 83. GIRARD, F.; GOURMELEN, M.: *Clinical experience with Somatonorm*. Acta Paediatr Scand 1986. 325 (supl): 29-32.
 84. MILDNER, R. D. G.; RUSSELL-FRASER, T.; BROOK, C. G. D. y cols. *Experience with human growth hormone in Great Britain. The report of the M.R.C. Working Party*. Clin Endocrinol 1979. 11: 15-38.
 85. BLATT, J.; BERCU, B. B.; GILLAAN, J. C.; MENDELSON, W. B.; POPLACK, D. G.: *Reduced pulsatile growth hormone secretion in children following therapy for acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr 1984. 104: 182-6.
 86. BERCU, B. B.: *Growth hormone neurosecretory dysfunction: update*. En Bercu, B. B.; ed. *Proceedings of the International Symposium on Growth Hormone, sponsored by Sero Symposia: Basic and clinical aspects of growth hormone (1987, Tampa, Florida)*. New York: Plenum Press 1988. 119-41.
 87. VELDHIJS, J. D.; JOHNSON, M.: *Cluster analysis: a simple, versatile, and robust algorithm for endocrine pulse detection*. Am J Physiol 1986. 250: E486-93.
 88. ROCHICCIOLI, P.; DECHAUX, E.; TAUBER, M. T.; PIENKOWSKI, C.; TIBERGE, M.: *Growth hormone treatment in patients with neurosecretory dysfunction*. Horm Res 1990. 33 (supl 4): 97-101.
 89. KOWARSKI, A.; ZADIK, Z.; HOFF, J. and Multi-center collaborative study group: *Similar response to somatotrophin therapy in classical growth hormone (GH) deficiency and neurosecretory GH dysfunction*. Horm Res 1989. 31 (supl): 38.
 90. JOB, J. C.; GARNIER, P. E.: *Treatment of short children with borderline or atypical growth hormone deficiency*. En: Laron, Z.; Butenandt, O.; Raiti, S.; eds. *Clinical use of growth hormone. Present and future aspects*. Karger: Basel. *Pediatr Adolesc Endocr* (vol 16) 1987. 100-10.
 91. STYNE, D. M.: *Pubertad retrasada*. En: Hinz, R. L.; Rosenfeld, R. G., eds. *Trastornos del crecimiento*. Barcelona: Ancora, S.A., 1987. 153-179.
 92. EASTMAN, C. J.; LAZARUS, L.; STUART, M. C.: *The effect of puberty on growth hormone secretion in boys with short stature and delayed adolescence*. Austr N Z J Med 1971. 2: 154-9.

93. GOURMELEN, M.; PHAM-HUU-TRUNG, M. T.; GIRARD, F.: *Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth*. *Pediatr Res* 1979. 13: 221-4.
94. WESTPHAL, O.: *Transitory hGH deficiency and its consequences*. En: Laron, Z.; Butenandt, o.; Raiti, S. eds. *Clinical use of growth hormone. Present and future aspects*. Karger: Basel. *Pediatr Adolesc Endocr* (vol 16) 1987. 88-95.
95. BALA, R. M.; LOPATKA, J.; LEVING, A.; MCCOY, E.; MCARTHUR, R. G.: *Serum immunoreactive somatomedin levels in normal adults, pregnant women at term, children at various ages, and children with constitutionally delayed growth*. *J Clin Endocrinol Metab* 1981. 52: 508-12.
96. ROSENFELD, R. L.; FURLANETTO, R.: *Physiologic testosterone or estradiol induction of puberty increases plasma somatomedin-C*. *J Pediatr* 1985. 107: 415-7.
97. LINK, K.; BLIZZARD, R. M.; EVANS, W. S. y cols.: *The effect of androgens on the pulsatile release and the twenty-four-hour-mean concentration of growth hormone in peripubertal males*. *J Clin Endocrinol Metab* 1986. 62: 159-64.
98. ILLIG, R.; PRADER, A.: *Effect of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorexia and delayed puberty*. *J Clin Endocrinol Metab* 1970. 30: 615-8.
99. GARNIER, P.; ROGER, M.; JOB, J. C.: *Réponses de la somatotropine (GH) aux stimuli après administration brève d'estradiol chez les enfants de petite taille*. *Archs Fr Pédiat* 1985. 42: 423-7.
100. BIERICH, J. R.: *Constitutional delay of growth and adolescent development*. En Bercu, B. B. ed. *Proceedings of the International Symposium on Growth Hormone, sponsored by Sero-no Symposia: Basic and clinical aspects of growth hormone (1987, Tampa, Florida)*. New York: Plenum Press 1988. 289-301.
101. BLETHEN, S. L.; GAINES, S.; WELDON, V.: *Comparison of predicted and adult heights in short boys: Effect of androgen therapy*. *Pediatr Res* 1984. 18: 467-9.
102. BIERICH, J. R.: *Serum growth hormone levels in provocation tests and during nocturnal spontaneous secretion: a comparative study*. *Acta Paediatr Scand* 1987. 337 (supl): 48-59.
103. LANES, R.; BOHORQUEZ, L.; LEAL, V.; y cols.: *Growth hormone secretion in patients with constitutional delay of growth and pubertal development*. *J Pediatr* 1986. 109: 781-3.
104. BIERICH, J. R.: *Treatment by hGH of constitutional delay of growth and adolescence*. *Acta Paediatr Scand* 1986. 325 (supl): 71-75.
105. VOLTA, C.; GHIZZONI, L.; BUONO, T.; FERRARI, F.; VIRDIS, R.; BERNASCONI, S.: *Final height in a group of untreated children with constitutional growth delay*. *Helv Paediatr Acta* 1988. 43: 171-6.
106. CROWNE, E. C.; SHALET, S. M.: *Management of constitutional delay in growth and puberty*. *TEM* 1990. 1: 239-42.
107. BLIZZARD, R. M.: *Psychosocial short stature*. En: Lifshitz, F. ed. *Pediatric Endocrinology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1990. 77-91.
108. TALBOT, N.: *Dwarfism in healthy children, its possible relation to emotional, nutritional, and endocrine disturbances*. *N Engl J Med* 1947. 236: 783-93.
109. POWELL, G. F.; BRASEL, J. A.; BLIZZARD, R. M.: *Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome*. *N Engl J Med* 1967. 276: 1271-8.
110. POWELL, G. F.; BRASEL, J. A.; RAITI, S.; BLIZZARD, R. M.: *Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism II. Endocrinologic evaluation of the syndrome*. *N Engl J Med* 1967. 276: 1279-83.
111. NEUFELD, N. D.: *Endocrine abnormalities associated with deprivation dwarfism and anorexia nervosa*. *Pediatr Clin North Am* 1979. 26: 199-203.
112. GREEN, W. H.: *Psychosocial dwarfism: Psychological and etiologic considerations*. *Adv Clin Child Psychol* 1986. 9: 245-78.
113. HOWSE, P. M.; RAYNER, P. H. W.; WILLIAMS, J. M. y cols.: *Nyctohemeral secretion of growth hormone in normal children of short stature and in children with hypopituitarism and intrauterine growth retardation*. *Clin Endocrinol* 1977. 6: 347-59.
114. TAYLOR, B. J.; BROOKE, C. G. D.: *Sleep EEG in growth disorders*. *Arch Dis Child* 1986. 61: 754-60.
115. MONEY, J.; ANNECILLO, C.; KELLEY, J. F.: *Abuse-dwarfism syndrome: after rescue, statural and intellectual catch-up growth correlate*. *J Clin Child Psychol* 1983. 12: 279-83.
116. FRAZIER, S. D.; RALLISON, O.: *Growth retardation and emotional deprivation: Relative resistance to treatment with human growth hormone*. *J Pediatr* 1972. 80: 603-9.
117. TANNER, J. H.: *Resistance to exogenous human growth hormone in psychosocial short stature (emotional deprivation)*. *J Pediatr* 1973. 82: 171-2.