

Hitos en endocrinología pediátrica

Ángel Ferrández Longás

Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Algunos recuerdos históricos

Antes de glosar los grandes avances y descubrimientos que han supuesto auténticos hitos en el desarrollo de nuestra especialidad, quiero mencionar algunos datos y hechos que desde su mera existencia, supusieron reseñables hitos históricos.

La talla baja y en mucho menor grado el gigantismo ha sido un hecho reseñable y de algún modo atractivo para historiadores, reyes, pintores, etc.

Es en la Biblia donde se encuentra probablemente la primera referencia al enanismo cuando Dios hablando con Moisés le dice que todo individuo con defectos físicos como mancos, cojos, ciegos, enanos, etc., no podrán officiar en el Altar (Lev 21, 16-20).

Los antiguos griegos y latinos se sintieron fascinados por razas enanas mencionándolas en sus escritos. Homero, Herodoto, Ctesias, Aristóteles, Pomponio Mela, Plinio, Philostrates y Ovidio, son algunos de los que sitúan a estas razas en la India y en las fuentes del Nilo entre otros. Ya en el siglo XVIII, Buffon sitúa estas razas en Madagascar, Wood en las Islas Canarias y Schweinfurth de nuevo en las fuentes del Nilo ^{1,2,3}.

A finales del siglo XIX, Haliburton relata la existencia de razas de enanos además de en Norteamérica, en las montañas del Atlas y en los Pirineos ⁴. Otros muchos relatos demuestran que existieron razas de enanos por todo el mundo. No sólo razas sino individuos que se hicieron famosos por su extrema baja talla. Ya en el imperio romano toda familia noble alardeaba de su poder mostrándolos en público. Cánopus y Andrómeda eran propiedad de Julia hija de César Augusto, Sísiphus de Marco Antonio etc... Heliogábalo provocaba matrimonios

entre ellos. Esopo, autor de las famosas fábulas, era de los más famosos.

En los siglos posteriores resucitó esta mezquina ostentación de riqueza y poderío de modo que en los siglos XVI, XVII y XVIII las cortes europeas parecían rivalizar en quién poseía más enanos, como fueron entre otras los casos de Catalina de Médicis, Isabel d'Este, Natalia hermana de Pedro el Grande, llevándose la triste palma Carlos IX de Francia que poseía nueve. Nuestro genial Velázquez inmortalizó a D. Antonio el Inglés, D. Sebastián de Morra, Nicolasino Pertusato o María Bárbola.

Atila, terrible rey de los Hunos, es uno de los más famosos de todos los tiempos. Según la descripción que de él hace Jornandes ⁵ podría corresponder a un acondroplásico: "*forma brevis, lato pectore, capite grandiore, minutis oculis, rarus barba, canis aspersus, simo naso...*"

A lo largo de los siglos XIX y XX fueron frecuentes los casos que amasaron fortunas exhibiendo su pequeñez; así sucedió en Londres hacia 1843 con Robert Skinner y su esposa Judith que en 23 años tuvieron 14 hijos de talla normal o Charles Stratton conocido como general Tom Thumb que se asoció para exhibiciones con el comodoro Natt y las hermanas Warren con una de las cuales se casó. Ya en 1910 una húngara llamada mademoiselle Anita vivía en el Hotel Savoy de Londres, hablaba inglés, francés, alemán y húngaro y se había trasladado a Londres para negociar su seguro de vida y exhibir su pequeñez.

Es de destacar que de los Presidentes de Norteamérica sólo excepcionalmente ha ganado las elecciones el más bajo y que los asesores se afanan para que el volumen que desplazan sus candidatos en las retransmisiones televisadas no sea inferior al del contrincante.

Contribuciones importantes al conocimiento del papel de la hipófisis en el crecimiento

Kundrat y Paltauf en 1891 sospecharon la existencia de lo que llaman “nanismo auténtico”, *echter Zwergwuchs* (literatura sajona) o *true dwarf* (literatura anglófila)^{6,7}, al que pocos años después Gilford se refiere creando el término *ateleios* que significa “no llegado a la perfección”, dándole una personalidad propia⁸. Con gran probabilidad estas comunicaciones corresponden a casos deficitarios de GH. Bessie Rischbieth y Barrington en 1912, o sea hace un siglo, proponen los siguientes criterios diagnósticos de este tipo de enanismo: 1) retraso muy acentuado del desarrollo, 2) proporciones corporales normales, sin deformidades, 3) aspecto facial de muñeco (a) sin rasgos de cretinismo, 4) inteligencia normal 5) retraso de la maduración ósea y 6) ausencia de causa aparente del mismo⁹. Su propuesta para clasificar el enanismo fue: I) el grupo debido a condiciones ambientales desfavorables sobre todo a una alimentación escasa y a una vida de miseria así como a factores hereditarios, II) debido a una tendencia especial del protoplasma a un desarrollo deficiente como partos múltiples, sífilis hereditaria, plumbismo y otras intoxicaciones metálicas, III) alteración del crecimiento intrauterino, siendo el crecimiento de estos individuos siempre insuficiente, IV) motivado por condiciones adversas durante la infancia citando textualmente la hidrocefalia, meningitis crónica, neumonía, caquexia, riñón quístico, cardiopatías congénitas, alcoholismo crónico, enfermedades de las cápsulas suprarrenales, del páncreas y de los intestinos. V) ausencia o alteración de la glándula tiroidea, VI) grupo heterogéneo en el que los autores englobaban los casos de Ateleiosis, el raquitismo, la acondroplasia de Parrot y la condrodistrofia de Kaufman.

La influencia de la hipófisis en el crecimiento humano es conocida desde 1886 en que la acromegalia es asociada con una mal función de la glándula hipófisis. Cushing H.¹⁰ en 1912 así como Evans y Long en 1921¹¹ sospechan de la existencia de una hormona hipofisaria responsable del crecimiento. En 1925 Hanhart describe¹² 27 casos de enanismo en familias agrupadas en tres zonas geográficas, dos de ellas suizas (Oberegg y Samnaunthal) y otra yugoeslava (isla de Fiume). Algunos de estos enanos según los documentos fotográficos eran atléticos. El modo de transmisión del enanismo en estas tres familias era autosómico recesivo. En un trabajo posterior comunica Hanhart que dos mujeres de su primer estudio se habían casado con hombres normales teniendo dos y tres hijos de talla normal respectivamente. En 1924 estudia Kraft¹³ tres casos de enanismo familiar. Otro autor Kock,¹⁴ encuentra dos años más tarde en la necropsia de uno de los tres casos de Kraft, una degeneración del lóbulo anterior de la hipófisis con formación de quistes

coloidales. Otras partes del cerebro eran normales. Smith estudia en 1930 el efecto de la hipofisectomía en la rata y su tratamiento sustitutivo¹⁵. Rochlin y Simonson¹⁶, así como Paal y Scholz estudian por esa época varios casos de enanismo familiar de probable origen hipofisario¹⁷. Mc Cune estudia en 1943 varios casos de posible origen hipofisario¹⁸, y Hewer comunica en 1944 el caso de un adulto enano no hipotiroideo con una función sexual normal, demostrando en la necropsia un déficit de células acidófilas de la hipófisis¹⁹.

Avances diagnóstico-terapéuticos importantes

En 1944 Li y Evans aíslan una hormona de crecimiento GH altamente purificada a partir de hipófisis de animales²⁰. Veintidós años más tarde Li, Liu y Dixon graban su nombre en la Historia de la Endocrinología al describir la composición química de esta hormona con su secuencia de aminoácidos²¹. Antes de poder medir la concentración plasmática de la GH, Raben ya en 1958 fue el primero en tratar a pacientes hipofisarios con GH de extracción humana, hGH²². Otra fecha importante en el desarrollo de nuestra especialidad es el año 1963 cuando Glick, Roth, Yalow y Berson introducen el método de radioinmunoensayo para medir la concentración de GH en plasma²³.

Un hito importante es la obtención de esta hormona por recombinación genética que obligadamente vino a resolver el terrible drama de la encefalitis mortal de Creutzfeldt-Jacob, en individuos jóvenes que habían sido tratados con hormona de crecimiento no suficientemente purificada y obtenida de cadáveres humanos cuyo tejido hipofisario contenía priones del virus.

Desde 1985 el tratamiento con GH es sólo con hormona recombinante, rhGH, evitando lo que según Carleton Gadjusek, Premio Nobel 1976, descubridor del origen y consecuencias de la enfermedad del kuru entre antropófagos de Nueva Guinea, parecía iba a ser una gran epidemia así como la transmisión de otras enfermedades especialmente el SIDA.

Esa fecha marca un hito importante en el tratamiento con hormona de crecimiento ya que nos ha permitido ampliar las indicaciones terapéuticas y el tratamiento en adultos deficitarios. La demostración no sólo de su eficacia sino de la inocuidad a corto-medio y largo plazo en las indicaciones aprobadas, con estudios de farmacovigilancia que, sumados, suponen más de 100.000 casos controlados y varios cientos de miles de años de tratamiento, son de enorme importancia para los pacientes y para nosotros mismos. Estos estudios marcan también un hito en nuestra especialidad por lo que han aportado al objetivo prioritario de la seguridad terapéutica.

Han sido hitos muy importantes los avances en el conocimiento y tratamiento de la diabetes *mellitus*. En 1921, FG Banting, Nobel en 1923, y el por entonces estudiante de Medicina Ch. Best descubrieron la insulina al extraerla del tejido pancreático²⁴. Sanger comunicó en 1953 la estructura de la molécula²⁵ y Meienhofer su síntesis en 1963²⁶. La insulina obtenida por recombinación genética a mitad de la década de 1970 fue la primera molécula proteica obtenida por este método, ha sido complementada, incluso desplazada, a lo largo de las dos últimas décadas por las insulinas sintéticas o análogos de insulina²⁷. La monitorización continua de la glucemia ha sido un paso decisivo en el control del niño diabético mejorada con el sistema de infusión continua de insulina ISCI a través de las bombas de infusión acompañadas de sensores a tiempo real. El sistema de asa cerrada supone un paso más hacia el páncreas artificial aunque todavía precisa de una auténtica formación informática para los cálculos que deben atender a las necesidades cambiantes de insulina. El trasplante de islotes pancreáticos no es operativo por varios motivos y tampoco ha resultado en ratones las células beta obtenidas de células pluripotenciales, modificadas genéticamente, al no ser sensibles a los cambios de la glucemia y a su caducidad vital²⁸.

Estos y otros muchos hallazgos y progresos en el diagnóstico clínico, bioquímico y molecular y en el tratamiento de la diabetes infantil, junto a programas de seguimiento y educación de pacientes y familiares han supuesto una enorme mejoría en la evolución a corto y largo plazo de estos niños. Y esta mejoría trascendental ha sido gracias al esfuerzo, dedicación y constancia de quienes crearon en 1985 la Comisión o Grupo de Diabetes Infantil de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, a la que, desde aquí y en nombre de tantos implicados, les agradezco muy sinceramente su labor al tiempo que les animo a proseguirla. De hecho su magnífica semilla sigue dando sus frutos. Recientemente este grupo ha actualizado todo su quehacer en relación a la Educación Diabetológica de afectados y familias en la publicación: "Lo que debes saber sobre la diabetes en la edad pediátrica". Ed. por el Ministerio de Sanidad, M 40190-2010 Madrid (también en *on line*).

Hito muy importante en nuestra especialidad fue la puesta en marcha del diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito, midiendo la TSH neonatal desecada en papel de filtro obtenida por punción del talón. Por el impulso decisivo de Ruth Illig este programa se implantó por primera vez en Europa en 1976²⁹; en España se inició a lo largo de 1978-1979.

Gracias a este diagnóstico precoz la sustitución en los primeros años de la vida con L-Tiroxina, T₄ ha

evitado el retraso mental, a veces muy severo, de miles de niños que hoy llevan una vida normal. En 1985 se creó el Grupo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica que elaboró las normas y protocolos, de acuerdo con el correspondiente Grupo de la ESPE, de cara al diagnóstico, reevaluación de diversos casos, así como al impulso de estudios genéticos y al tratamiento con la modificación de las dosis que inicialmente se habían recomendado y especialmente a la evolución del desarrollo neurocognitivo como objetivo primordial del programa.

Además de estos grupos pioneros, otros han ido creándose a lo largo de los años lo que indica nuestra vitalidad y que se ocupan de estos temas: anomalías de la diferenciación sexual, biología molecular, bioética, hiperplasia suprarrenal congénita, pubertad precoz, obesidad y el más reciente referido a los nacidos pequeños para la edad gestacional.

A destacar también el esfuerzo múltiple llevado a cabo para Estudios de Crecimiento y Desarrollo de Niños Españoles Normales, aprovechando y actualizando los ya existentes, tanto transversales como longitudinales y continuando una tradición española que apenas se observa en otros países.

Las repetidas ediciones de nuestros Tratados de Endocrinología Pediátrica, los Protocolos de Consenso, los Manuales para MIR, las Monografías y Publicaciones de nuestra Sociedad y de nuestros Socios, etc., reflejan un esfuerzo común que bien puede calificarse de un hito histórico sin precedentes.

Estudios moleculares

Un hito de primera importancia fue la descripción en 1953 por parte de Watson y Crick de la estructura de doble hélice de la molécula de ADN³⁰.

Un avance técnico muy significativo fue el desarrollo de la PCR o reacción en cadena de la polimerasa en 1986, que permitió obtener un gran número de copias del fragmento a estudiar y de esa manera facilitar los estudios moleculares.

A lo largo de los primeros años de la década de los 80, diversos investigadores por medio de endonucleasas de restricción identificaron la localización y composición del gen de la GH y genes relacionados, componentes del llamado cluster de la GH³¹⁻³⁴.

Fue en 1981 cuando Phillips *et al.* describieron el defecto molecular en casos de déficit muy severo, en realidad ausencia congénita de GH³⁵. Este tipo de nanismo denominado 1A había sido descrito por Illig *et al.* en Zürich en 1970, en 6 pacientes, 4 de

ellos emparentados³⁶. La demostración de una delección de 6.7 y 7.6 kb del gen de la GH explicaba la baja talla que se manifestaba parcialmente ya al nacer, con varios cm menos que la de los hermanos normales y llegaba a -6, -7 DS al año de vida con una aparición clínica inconfundible, propia de un déficit hipofisario.

Sin embargo el tratamiento sustitutivo con GH fracasó por la creación masiva de anticuerpos antiGH³⁷. Uno de esos 6 pacientes ha sido controlado recientemente en el Hospital Vall d' Hebró, mide 120 cm, está casado, tiene 2 hijos heterocigotos portadores de la delección y una talla próxima a 180 cm. En 2004 Phillips III ya publicó una completa revisión de la Genética de los problemas de crecimiento coincidiendo con el XXV Congreso de la SEEP³⁸.

En el año 1966, Laron *et al.* publicaron casos familiares clínicamente parecidos a los hipofisarios, pero con unos niveles muy elevados de GH, preguntándose si no se trataría de un nuevo error del metabolismo por el que esa hormona sería inefectiva al no ser capaz de incrementar la actividad del entonces llamado *Sulfation Factor*, luego Somatomedina C (SM-C) y actualmente IGF-1³⁹.

En 1984, el grupo de Laron demostró en 2 de estos pacientes un defecto en el receptor de la GH al no ser captada ésta por los microsomas hepáticos comparándola con la captación normal del 8 al 24 %⁴⁰. Poco después Geffner *et al.* demostraron la sensibilidad de los tejidos al IGF-1 pero no a la GH⁴¹. En 1989 Godowski *et al.* demostraron el defecto molecular del receptor de la GH en dos pacientes con nanismo tipo Laron⁴². En relación a este síndrome es la frecuencia del mismo en dos regiones de Ecuador: Loja y el Oro. Todavía se les conoce como "conversos" señalando su origen judeo-español, descendientes de sus antecesores expulsados de España por los Reyes Católicos⁴³.

En el año 2007, Rosenfeld recogió en una magnífica monografía los criterios diagnósticos del déficit de IGF-1⁴⁴.

Posteriormente Backeljauw actualizó en una revisión monográfica el diagnóstico y tratamiento con IGF-1 recombinante de estos pacientes con déficit primario de IGF-1⁴⁵.

Evolución histórica de nuestra especialidad

Nuestra SEEP no se entendería sin la existencia de las Sociedades Internacionales de Endocrinología Pediátrica como la ESPE, la *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES), la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Japonesa de Endocrinología Pediátrica, especialmente las dos primeras.

Dos pediatras han sido decisivos en el nacimiento y posterior desarrollo de esta especialidad. Lawson Wilkins del Johns Hopkins Hospital en Baltimore, primer endocrinólogo pediátrico y conocido ya entonces por ser el iniciador del tratamiento con corticoides de la hiperplasia suprarrenal congénita. Prader viajó en 1951 con Wilkins y esto significó el inicio de una estrecha colaboración entre Norteamérica y Europa que persiste en la actualidad, celebrando un Meeting conjunto cada 4 años, la ESPE y la LWPES.

Años más tarde, Prader resumió la creación de este grupo luego ESPE, justificándola por la dificultad de los pediatras en exponer sus problemas endocrinológicos en foros no pediátricos⁴⁶.

En 2001, hemos celebrado los 50 años de la ESPE que sin duda es la más potente de las actualmente existentes y cuya trayectoria ha sido publicada por Sippel⁴⁷.

En España la ESPE tuvo lugar en Zaragoza en 1992 y en Madrid en 2002 y en el año 2015 se celebrará en Barcelona.

En relación al nacimiento de la SEEP, la primera Junta Directiva la formamos yo mismo como Presidente, M. Pombo, Secretario y Vocales: R. Gracia, L. Loidan, F. Rodríguez H. y E. Vicens. Con el intenso trabajo de M. Pombo elaboramos los estatutos y en 1979 celebramos nuestra 1ª Reunión Anual en Barcelona. Desde nuestro nacimiento en 1978 han transcurrido pues 34 años, el futuro de nuestra Sociedad está garantizado, habiendo evitado su declive como ha sucedido en países otrora punteros e ilusionando a muchos jóvenes que prosiguen aquella romántica andadura hoy mezcla de madurez, fuerza y entusiasmo.

Bibliografía

1. Buffon. Supplément a l'Histoire naturelle T. IV, 505-512. Paris 1777.
2. Wood, EJ. Giants and Dwarfs 236-446. London 1868.
3. Schweinfurth G. Im Herzen Von Afrika Teil II, Kap. 16, Leipzig und London 1874.
4. Haliburton R.G. How a Pygmy Race was found in North Africa and Spain and papers on other subjects. *Proc. of the American Association from the Advancement of Science*. P 1-96, Toronto 1897.
5. Jornandes. De Getarum sive Gothorum origine et rebus gestis. Historia Gotthorum, Vandalorum

- et Langobardorum ab Hugone Grotio. Cap. 35, p. 661, Amstelodami 1655.
6. Kundrat H. Ueber Wachstumsstörungen des menschlichen Organismus. Schriften des Vereines zur Verbreitung naturwissenschaftlicher Kenntniss in Wien. Bd. 31, s. 327, Wien 1891.
7. Paltauf A. Ueber den Zwergwuchs in anatomischer und gerichtsärztlicher Beziehung. Wien 1891.
8. Gilford H. Ateleiosis. a disease characterised by conspicuous delay of growth and development. Plates. Medico-Chirurgical Transactions. Vol 85, p. 305, London 1902.
9. Rischbieth H, Barrington A. Dwarfism. Treasury of Human Inheritance. Vol 1, p. 355, 1912.
10. Cushing H. Pituitary Body and its Disorders. J. B. Lippincot Co., Philadelphia 1912.
11. Evans H.M. and Long J. A. The effect of the anterior lobe administered intraperitoneally upon growth, maturity and oestrus cycles of the rat. *Anat. Rec.* 21, 62 (1921).
12. Hanhart E. Über heredodegenerativen Zwergwuchs mit Dystrophia adiposo-genitalis. *Arch Julius Klaus- Stiftung.* 1, 182 (1925).
13. Kraft A. Ein Beitrag zum Erbgang des Zwergwuchses (Nanosomia infantilis). *Münch Med Wschr* 788 (1924).
14. Koch W. Zur Frage der hypophysären Nanosomie. *Verh Dtsch Path Ges* 21, 274 (1926).
15. Smith P.E. Hypophysectomy and a replacement therapy in the rat. *Amer J Anat* 45, 205(1930).
16. Rochlin D und Simonson S. Ueber den Klein und Zwergwuchs. *Fortschr Röntgenstr* 37. 467(1928).
17. Paal H und Scholz P. Ueber familiären Zwergwuchs. *Dtsch Arch Klin Med* 176, 281 (1934).
18. Mc Cune D.J. Dwarfism Clinics 2, 380 (1943).
19. Hower T.F. Ateleiotic Dwarfism with normal sexual function: a result of hypopituitarism. *J. Endocr.* 3, 397 (1944).
20. Li C.H., and Evans H.M. The isolation of pituitary growth hormone. *Science* 99, 183 (1944).
21. Li CH, Liu W.K. and Dixon J.S. Human pituitary growth hormone. The aminoacid sequence of the hormone. *J. Amer Chem. Soc.* 88, 2050 (1966).
22. Raben M.S. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958, 18, 901.
23. Glick S, Roth J, Yalow R, Berson S. Immunoassay of human growth hormone in plasma. *Nature*, London 1963.
24. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922, 7, 251.
25. Sanger F, Thompson EOP, Kital R. The amide groups of insulin. *Biochem J.* 1955, 59, 509.
26. Meienhofer J. Schnabel E, Bremer H, *et al.* Synthese der Insulinketten und ihre Kombination zu Insulinaktiven Präparaten. *Z. Naturforsch* 1963, 18b, 1120.
27. Galloway JA, Chance RE. Approaches to insulin analogues. *In: Diabetes Annual.* Marshall SM, Home PD (eds). Amsterdam, *Elsevier Science BV* 1994, 277-297.
28. D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S. *et al.* Production of pancreatic hormone expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 2006, 24, 1392-1401.
29. Illig R, Rodríguez C. Möglichkeit einer TSH "screening" Methode zur Entdeckung der Hypothyreose bei Neugeborenen. *Pädiatrie und Pädologie* 1977; Suppl. 5, 123-134.
30. Watson JD, Crick FHC. Molecular Structure of Nucleic Acids. A structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 1953, 171, 737.
31. Martial JA, Hallewell RA, Baxter JD, Goodman HM. Human growth hormone complementary DNA cloning and expression in bacteria. *Science*, 1979; 205: 602.
32. Owerbach D, Rutter WJ, Martial JA, Baxter JD, Shows TP: Genes for growth hormone, chorionic somatomammotropin and growth hormone-like gene on chromosome 17 in humans. *Science*, 1980; 209: 289.
33. George DL, Phillips III JA, Franke U, Seeburg PH. The genes for growth hormone and chorionic somatomammotropin are on the long arm of human chromosome 17 in the region q21-qter. *Hum. Genet.*, 1981; 57: 138.
34. Barsh GS, Seeburg PH, Gelinias RE. The human growth hormone gene family: structure and evolution of the chromosomal locus. *Nucleic. Acid. Res.* 1983; 11: 3939.

35. Phillips III JA, Hjelle BL, Seeburg Ph, Zachmann M: Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci, USA*. 1981, 78, 6372.
36. Illig R, Prader A, Ferrández A und Zachmann M. Familiärer pränataler Wachstumshormon – Mangel mit erhöhter Bereitschaft zur Bildung von Wachstumshormon – Antikörpern. *In: Endokrinology der Entwicklung und Reifung*, J. Kract Ed. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg – New York 1970, 246 – 247.
37. Ferrández A, Phillips III JA, Mayayo E, Arnal JM, Rodríguez M, Ciprés L, Guallar A, Delso C. y Antón R.: Defectos hereditarios de los genes de la GH. *En: Hormona de crecimiento*, M. Hernández Rodríguez Ed. 1988, Cap. 3, 73-105.
38. Phillips III JA. Genetics of Growth Retardation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004, 17, 385-399.
39. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone. A new error of metabolism?. *Isr J Med Sci*, 1966, 2, 122-5.
40. Eshet R, Laron Z, Pertzelan A, Arnon R, Dintzman M. Defect of human growth hormone receptors in the liver of two patients with Laron type dwarfism. *Isr J Med Sci* 1984, 25, 342-4.
41. Geffner ME, Golde DW, Lippe BM, Kaplan SA, Berch N, Li CH. Tissues of the Laron dwarf are sensitive to insulin-like growth factor I but not to growth hormone. *J Clin endocrinol Metab* 1987, 64, 1042-6.
42. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR *et al*. Characterisation of the human growth hormone-receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989, 86, 8083-7.
43. Guevara Aguirre J, Rosenbloom AL, Vaccarello MA, Fielder PJ, de la Vega A, Diamond Jr FB and Rosenfeld RG. Growth Hormone Receptor Deficiency (Laron Syndrome). Clinical and Genetic Characteristics. *Acta Paediatr Scand* 1991, (Suppl.) 377, 96-103.
44. Rosenfeld RG. Treatment Perspectives in Idiopathic Short Stature with a focus on IGF-1 Deficiency. *Ped Endocrinol Rev*. 2007; 4 (Suppl 2): 257-268.
45. Backeljaw Ph, Diagnosis and Management of Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. Current Perspectives and Clinical Update. *Ped Endocrinol Rev*. 2010; 7, Suppl 1: 153-171.
46. Prader A. History of the ESPE. *Horm Res* 1989, 31 (Suppl 1).
47. Sippell WG; ESPE. The First 50 Years. A History of the European Society for Paediatric Endocrinology. *Karger AG*. ISBN 978-3-8055-9868-2, 2011, 1-219.