Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 40 • No. 4
Copyright © 2003 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

REVISIÓN

Fatores de transcriçâo envolvidos na formaçâo da hipófise.

Marui, Suemi; Carvalho, Luciani R. S.; Nishi, Mirian Y.; Latronico, Ana C.; Abraão, Milena; de Melo, Maria E.; Knoepfelmacher, Mirta; Arnhold, Ivo J.P.; Mendonça, Berenice B.

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento e Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, Disciplina de Endocrinologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Introdução

Na última década, vários genes que atuam no desenvolvimento da região hipotálamo-hipofisária foram identificados. Estes genes codificam uma rede complexa de fatores de transcrição, cujas ações são fundamentais para a aquisição e manutenção de uma função hipofisária normal [1]. Mutações identificadas nesses genes representam a base molecular de diversas doenças e benefícios valiosos para o paciente, como aconselhamento genético e tratamento específico, foram conquistados com estas descobertas na área da genética molecular. Entretanto, o diagnóstico molecular deve ser sempre precedido por uma criteriosa e completa avaliação clínica e hormonal, já que os pacientes apresentam o efeito das mutações in vivo.

Os fatores de transcrição são constituídos por um homeodomínio composto geralmente por 60 aminoácidos, que apresentam homologia entre os diversos fatores. A região do gene que codifica o homeodomínio é denominada homeobox Além do homeodomínio, os fatores de transcrição apresentam características estruturais que permitem classificá-los em subgrupos com domínios comuns (paired-like, POU, LIM, etc.). Os fatores de transcrição ainda apresentam domínios de ativação ou repressão transcricional. Eles controlam a transcrição dos seus genes-alvo, ligando-se através do homeodomínio à sítios específicos do DNA, localizados na região promotora dos genes-alvo. Após a ligação do homeodomínio ao gene-alvo, o domínio de ativação transcricional interage diretamente com o DNA ou recruta co-ativadores ou co-repressores.

Descrevemos neste trabalho o fenótipo e o genótipo secundário a alterações nos principais genes envolvidos na secreção do hormônio de crescimento (GH).

Gene HESX1/RPX

O HESX1 (Homeobox embryonic stem cell), também denominado RPX (Rathke pouch homeobox) é um gene pertencente à classe paired-like homeobox e está localizado no cromossomo 3p 21.1-21.2 [2] (Figura 1). O Hesx1 é o marcador mais precoce do primórdio da hipófise, indicando que ele tenha um papel no início da diferenciação hipófisaria [3]. O camundongo transgênico nocaute para este gene apresenta um fenótipo semelhante à síndrome da displasia do septo óptico (DSO) no homem. A DSO

Dir ección Postal: Profa. Dra. Berenice B. de Mendonça, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42 Hospital das Clínicas, Caixa Postal: 3671, CEP 01060970, São Paulo, Brasil.
FAX: 55 11 3083-0626, Telefone: 55 11 3062-6654.
Palabras clave: Genes, crescimento, hipopituitarismo, eixo hipotálamo-hipófise-GH.
Key words: Genes, Growth, Hypopituitarism, Hypothalamic-Pituitary-GH Axis.

é caracterizada pela presença de dois dos seguintes critérios: hipoplasia do nervo óptico, alterações radiológicas de linha média (como ausência do septo pelúcido, agenesia de corpo caloso, etc.) e hipoplasia hipofisária. Os primeiros estudos deste gene em humanos foram realizados em pacientes com DSO, porém poucos apresentam mutações em homozigose ou em heterozigose no gene HESX1 [4-6]. Até o momento foram descritas 8 diferentes mutações do gene HESX1 (Figura 2). O quadro clínico e radiológico é bastante heterogêneo nas diferentes mutações, e também entre os portadores da mesma mutação. Recentemente, identificamos uma nova mutação I26T em homozigose envolvendo um aminoácido pertencente ao domínio repressor do HESX1 em uma paciente com pan-hipopituitarismo e neurohipófise ectópica, sem alterações de vias ópticas ou cerebrais anteriores. Em comum, todos os pacientes portadores de mutação no gene HESX1 apresentam deficiência de GH, isolada ou associada à deficiência de outros hormônios hipofisários (Figura 3, 4). Vale ressaltar que alguns dos pacientes com mutação no HESX1 também apresentaram a neurohipófise ectópica, localizada na eminência média ou na haste hipofisária (Figura 3, 4). Este achado indica uma participação deste gene na migração da neurohipófise. O modo de herança pode ser autossômico recessivo ou autossômico dominante com penetrância incompleta.

Gene LHX3

O LHX3 (ou Lim3, P-lim) pertence aos fatores de transcrição da classe homeodomínio LIM envolvidos na organogênese de diversos órgãos, principalmente tecidos neurais. A denominação LIM origina-se das três iniciais de proteínas com homeodomínio que apresentam este domínio em comum: LIN-11, ISLET-1 e MEC-3 [7] (Figura 5). O gene LHX3 humano está localizado no cromossomo 9q 34.3 [8,9]. Netchine et al. descreveram uma nova síndrome associada a mutações em homozigose ou heterozigose composta no gene LHX3 em humanos [10] (Figura 6). Os pacientes apresentam deficiência completa de todos os hormônios hipofisários, exceto de ACTH, associada a rigidez da coluna cervical, com ombros elevados e anti-vertidos, limitando a rotação da cabeça a 75-80º (Figura 7). Dois destes pacientes apresentavam hipoplasia hipofisária severa, enquanto outro paciente apresentou inicialmente aumento da hipófise, evoluindo posteriormente para hipoplasia. O LHX3 é essencial para a diferenciação e proliferação das linhagens celulares da adenohipófise, sendo que mutações neste gene causam desde aumento hipofisário até hipoplasia hipofisária severa e conseqüentemente pan-hipopituitarismo em humanos. O modo de herança é autossômico recessivo.

Gene LHX4

O LHX4 (ou Gsh4) também pertence aos fatores de transcrição da classe homeodomínio LIM. O gene LHX4 humano foi localizado no cromossomo 1q25 [11] e mais recentemente no locus 1q25 [12] (Figura 8).

Machinis et al. relataram uma família com uma mutação em heterozigose em um sítio de splicing do gene LHX4 [11] (Figura 9). Todos os pacientes apresentam baixa estatura por hipopituitarismo (deficiência de GH, PRL, TSH e ACTH), associada a hipoplasia hipofisária e defeitos cerebelares (malformação de Chiari) (Figura 10). Esta malformação caracteriza-se por alongamento das tonsilas cerebelares com herniação maior que 5 mm abaixo do forame magno, em forma pontiaguda, podendo ser assintomática ou causar cefaléia, fraqueza, parestesias, convulsões, e distúrbios do equilíbrio. Pode estar associada a presença de siringomielia e hidrocefalia. Nestes pacientes a neurohipófise estava em posição ectópica ou normal. Portanto, o LHX4 também participa na regulação, proliferação e diferenciação das linhagens celulares da hipófise. Interessantemente, os pacientes com mutação no LHX4 não apresentavam deficiência de gonadotrofinas, eram férteis e transmitiram a condição aos descendentes. O modo de herança é autossômico dominante.

Gene PROP-1

O PROP-1 (“Prophet of Pit-1”) é um fator de transcrição do tipo homeodomínio paired-like, que é expresso especificamente nas células embrionárias da hipófise [13]. A designação de “Prophet of Pit-1,”

indica um gene cujo produto normalmente precede o PIT-1 e é necessário para a expressão do gene PIT-1 [13]. O gene PROP-1 está envolvido na ontogênese, diferenciação e função dos somatotrofos, lactotrofos, e tireotrofos, e gonadotrofos [13]. A primeira mutação identificada foi no camundongo Ames, um modelo animal de pan-hipopituitarismo [13]. O gene PROP-1 humano está localizado no cromossomo 5q 35. O PROP-1 se liga como um dímero aos elementos promotores de outras proteínas paired-like incluindo HESX-1 e ao PIT-1. Doze diferentes mutações, afetando o homeodomínio do gene PROP-1, foram identificadas em pacientes com pan-hipopituitarismo com herança autossômica recessiva [14-18] (Figura 11). Mutação no gene PROP-1 é a causa genética mais freqüente de pan-hipopituitarismo [19]. A alteração encontrada mais freqüente é a deleção em uma repetição AG: 301-302delAG. Esta mutação leva à formação de uma proteína truncada no códon 109 [20]. A proteína mutante perde as propriedades de ligação ao DNA e também a capacidade de ativação da transcrição. Cogan et al. demonstraram que as famílias afetadas com a mutação 301-302delAG, provenientes de diversos países, não eram relacionadas, afastando a possibilidade de um efeito fundador [21]. A ocorrência freqüente desta mutação sugere que a repetição AG no exon 2 (GAGAGAG) predispõe a um alinhamento incorreto durante a replicação cromossômica. A deleção 301-302delAG introduz um novo sítio para a enzima de restrição Bcg I. Com isso o rastreamento de pacientes com pan-hipopituitarismo para a presença desta deleção é feita através da digestão com Bcg I. Três outras deleções também resultam em proteína truncada: 149-150delAG (14, 17), 150delA [22] e 112-124del [23], assim como uma nova mutação do tipo nonsense R99X [24]. As proteínas mutantes perderiam os domínios funcionais de ligação ao DNA e ativação da transcrição. Também foram relatadas mutações do tipo missense: R73C [17,25], R73H [24], F88S [26], F117I [17,20] e R120C [17,20,22] que levam a perda parcial ou completa da função. Existe também uma mutação recorrente no sítio aceptor de splicing (processamento) no intron 2 (343 A>T) [17,25,26]. A maioria dos pacientes com mutações no gene PROP-1 apresentam deficiências hormonais de GH, PRL e TSH, LH e FSH [20], mas também podem apresentar, ao longo dos anos, deficiência de ACTH com conseqüente insuficiência adrenal secundária [15,27]. É notável a variabilidade no fenótipo dos pacientes com mutações no gene PROP-1, incluindo o início do aparecimento das deficiências hormonais [17,22], o tamanho hipofisário [15,20,22,25] e a secreção de cortisol [15,27] (Figura 12). A variabilidade do fenótipo pode ser explicada, em parte, pela perda parcial ou total da capacidade de ligação ao DNA e/ou da atividade da transcrição [20]. A maioria dos pacientes com pan-hipopituitarismo por alterações moleculares no gene PROP-1 apresenta à ressonância nuclear magnética parênquima hipofisário diminuído [17,20,22.25,27], porém alguns pacientes podem ter um período de aumento hipofisário seguido por uma hipoplasia severa [15].

A identificação de mutações no gene PROP1 em diversos pacientes com pan-hpopituitarismo demonstrou ser este o gene o mais freqüentemente envolvido no hipopituitarismo de causa genética até o momento. Portanto, mutação no gene PROP-1 deve ser a primeira a ser pesquisada em pacientes com hipopitutarismo hipofisário. Vale lembrar que as deficiências dos hormônios hipofisários, inclusive do GH, podem aparecer durante o seguimento do paciente. Recentemente um único paciente com mutação no gene PROP-1 atingiu altura normal sem tratamento hormonal adequado, indicando uma nova variação no fenótipo [28]. Provavelmente isto ocorreu pelo grau mais importante de hipogonadismo que a deficiência de GH, o que retardou a fusão epifisária [28].

Gene PIT-1

O PIT-1, também conhecido por GHF1 (GH factor 1) tem sido oficialmente denominado de POU1F1 (POU domain class 1, transcription factor 1). O PIT-1 está localizado no cromossomo 3p11 e pertence à família POU dos genes homeobox. POU é um acrônimo para Pit, Oct1, que tem ampla expressão, Oct2, que tem expressão em linfócitos B e em certas áreas do SNC, e Unc-86, que funciona no desenvolvimento neural do C. elegans [29]. O PIT-1 contém 2 domínios protéicos, POU-específico e POU-homeo, ambos necessários para a ligação ao DNA de genes que codificam o GH e PRL. O PIT-1 é também importante para a regulação dos genes que codificam a PRL e a subunidade β do TSH. A proteína PIT-1 geralmente necessita se dimerizar

para ativar a transcrição. Os camundongos Snell e Jackson, modelos animais de pan-hipopituitarismo, apresentam alterações no Pit-1 [30]. Pacientes com pan-hipopituitarismo por mutação no PIT-1 foram descritos por diversos grupos [31-34] (Figura 13). Várias mutações no PIT-1 têm sido reconhecidas em casos esporádicos ou familiares de pan-hipopituitarismo [31-45]. A herança pode ser autossômica recessiva, causada por mutações em homozigose ou heterozigose composta, que produzem vários graus de perda de ligação ao DNA ou perda da ativação da transcrição [32,33,35-37,41,46]. A herança também pode ser do tipo autossômica dominante, causada por mutações em heterozigose. A proteína mutante tem uma afinidade aumentada pelos sítios promotores de GH e PRL, causando um efeito dominante negativo sobre a proteína normal [34,39,42,47,48]. A mutação R271W em heterozigose é a mais freqüente e ocorre em um dinucleotídeo CpG, região propícia para ocorrência de mutação. Aproximadamente a metade dos pacientes afetados é diagnosticada por baixa estatura, porém alguns pacientes podem apresentar um quadro grave de hipotireoidismo congênito. Estes pacientes são uma exceção, pois o hipotireoidismo secundário não é acompanhado de hipotireoidismo grave. Todos os pacientes com mutação no gene PIT-1 apresentam deficiência de GH, PRL e TSH com a hipófise de tamanho normal ou reduzido [19,33] (Figura 14).

Em conclusão, apresentamos um sumário das deficiências hormonais associadas a alterações na região hipofisária-hipotalâmica com o intuito de facilitar a identificação dos pacientes candidatos a mutações nos genes que regulam a diferenciação hipofisária (Figura 15). Os achados moleculares representam uma ferramenta adicional, permitindo a confirmação de uma hipótese clínica formulada previamente e o aconselhamento genético da família afetada. Portanto, apesar dos avanços da biologia molecular, a descrição detalhada do fenótipo, incluindo dados clínicos, história familiar (presença de consangüinidade e de outros membros afetados), a avaliação hormonal e os achados da RNM da região hipotálamo-hipofisária são fundamentais para orientar o pesquisador na busca de mutações em genes já conhecidos ou na procura de novos genes candidatos [49].

Bibliografía

1. Sheng, H.Z.; Moriyama, K.; Yamashita, T. y col. 1997 Multistep control of pituitary organogenesis. Science 278:1809-12.
2. Watkins-Chow, D.E.; Camper, S.A. 1998 How many homeobox genes does it take to make a pituitary gland? Trends Genet 14:284-90.
3. Hermesz, E.; Mackem, S.; Mahon, K.A. 1996 Rpx: a novel anterior-restricted homeobox gene progressively activated in the prechordal plate, anterior neural plate and Rathke's pouch of the mouse embryo. Development 122:41-52.
4. Dattani, M.T.; Martinez-Barbera, J.P.; Thomas, P.Q. y col. 1998 Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. Nat Genet 19:125-33.
5. Dattani, M.T.; Martinez-Barbera, J.P.; Thomas, P.Q. y col. 2000 Molecular genetics of septo-optic dysplasia. Horm Res 53:26-33.
6. Thomas, P.Q.; Dattani, M.T.; Brickman, J.M. y col. 2001 Heterozygous HESX1 mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. Hum Mol Genet 10:39-45.
7. Zhadanov, A.B.; Bertuzzi, S.; Taira, M. y col. 1995 Expression pattern of the murine LIM class homeobox gene Lhx3 in subsets of neural and neuroendocrine tissues. Dev Dyn 202:354-64
8. Sloop, K.W.; Meier, B.C.; Bridwell, J.L. y col. 1999 Differential activation of pituitary hormone genes by human Lhx3 isoforms with distinct ADN binding properties. Mol Endocrinol 13:2212-25
9. Sloop, K.W.; Showalter, A.D.; Von Kap-Her r, C. y col. 2000 Analysis of the human LHX3 neuroendocrine transcription factor gene and mapping to the subtelomeric region of chromosome 9. Gene 245:237-43
10. Netchine, I.; Sobrier, M.L.; Krude, H. y col. 2000 Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. Nat Genet 25:182-6
11. Machinis, K.; Pantel, J.; Netchine, I. y col. 2001

Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. Am J Hum Genet 69:961-8.
12. Liu, Y.; Fan, M.; Yu, S. y col. 2002 cADN cloning, chromosomal localization and expression pattern analysis of human LIM-homeobox gene LHX4. Brain Res 928:147-55.
13. Sornson, M.W.; Wu, W.; Dasen, J.S. y col. 1996 Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. Nature 384:327-33
14. Fofanova, O.; Takamura, N.; Kinoshita, E. y col. 1998 Compound heterozygous deletion of the PROP-1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 83:2601-4
15. Mendonça, B.B.; Osorio, M.G.F.; Latronico, A.C. y col. 1999 Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301,G302 in the PROP-1 gene. J Clin Endocrinol Metab 84:942-945
16. Rosenbloom AL, A.A.; Brown, M.R.; Fisher, D.A. y col. 1999 Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the PROP1 gene. J Clin Endocrinol Metab 84:50-57
17. Deladoey, J.; Fluck, C.; Buyukgebiz, A. y col. 1999 "Hot spot" in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 84:1645-50
18. Nogueira, C.R.; Sabacan, L.; Jameson, J.L. y col. 1999 Combined pituitary hormone deficiency in an inbred Brazilian kindred associated with a mutation in the PROP-1 gene. Mol Genet Metab 67:58-61
19. Parks, J.S.; Brown, M.R.; Hurley, D.L. y col. 1999 Heritable disorders of pituitary development. J Clin Endocrinol Metab 84:4362-70.
20. Wu, W.C.J.; Pfäffle, R.W . 1998 Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. Nat Genet. 18:147-149
21. Cogan, J.D.W.W.; Phillips, J.A. y col. 1998 The PROP-1 2-bp deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 83:3346-3349
22. Krzisnik, C.K.Z.; Battelino, T.; Brown, M. y col. 1999 The "Little People" of the island of Krk-Revisited. Etiology of hypopituitarism revealed. J Endocrine Genet. 1:9-19
23. Agarwal, G.; Bhatia, V.; Cook, S. y col. 2000 Adrenocorticotropin deficiency in combined pituitary hormone deficiency patients homozygous for a novel PROP1 deletion. J Clin Endocrinol Metab 85:4556-61.
24. Vallette-Kasic, S.; Barlier, A.; Teinturier, C. y col. 2001 PROP1 gene screening in patients with multiple pituitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency. J Clin Endocrinol Metab 86:4529-35.
25. Duquesnoy, P.; Roy, A.; Dastot, F. y col. 1998 Human Prop-1: cloning, mapping, genomic structure. Mutations in familial combined pituitary hormone deficiency. FEBS Lett 437:216-20
26. Osorio, M.G.; Kopp, P.; Marui, S. y col. 2000 Combined pituitary hormone deficiency caused by a novel mutation of a highly conserved residue (F88S) in the homeodomain of PROP-1. J Clin Endocrinol Metab 85:2779-85
27. Pernasetti, F.; Toledo, S.P.; Vasilyev, V.V. y col. 2000 Impaired adrenocorticotropin-adrenal axis in combined pituitary hormone deficiency caused by a two-base pair deletion (301-302delAG) in the prophet of Pit-1 gene. J Clin Endocrinol Metab 85:390-7.
28. Arroyo, A.; Pernasetti, F.; Vasilyev, V.V. y col. 2002 A unique case of combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation (R120C) associated with normal height and absent puberty. Clin Endocrinol (Oxf) 57:283-91.
29. Bodner, M.; Castrillo, J.L.; Theill, L.E. y col. 1988 The pituitary-specific transcription factor GHF-1 is a homeobox- containing protein. Cell 55:505-18.
30. Li, S.; Crenshaw, E.B. 3rd; Rawson, E.J. y col. 1990 Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types result from mutations in the POU-domain gene pit-1. Nature 347:528-33.
31. Tatsumi, K.; Miyai, K.; Notomi, T. y col. 1992 Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the PIT1 gene. Nat Genet 1:56-8.
32. Ohta, K.; Nobukuni, Y.; Mitsubuchi, H. y col. 1992 Mutations in the Pit-1 gene in children with

combined pituitary hormone deficiency. Biochem Biophys Res Commun 189:851-5.
33. Pfaffle, R.W.; DiMattia, G.E.; Parks, J.S. y col. 1992 Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. Science 257:1118-21.
34. Radovick, S.; Nations, M.; Du, Y. y col. 1992 A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. Science 257:1115-8.
35. Cohen, L.E.; W ondisfor d, F.E.; Salvatoni, A. y col. 1995 A "hot spot" in the Pit-1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency: clinical and molecular correlates. J Clin Endocrinol Metab 80:679-84.
36. Irie, Y.; Tatsumi, K.; Ogawa, M. y col. 1995 A novel E250X mutation of the PIT1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. Endocr J 42:351-4.
37. Pellegrini-Bouiller, I.; Belicar, P.; Barlier, A. y col. 1996 A new mutation of the gene encoding the transcription factor Pit-1 is responsible for combined pituitary hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 81:2790-6.
38. Aarskog, D.; Eiken, H.G.; Bjerknes, R. y col. 1997 Pituitary dwarfism in the R271W Pit-1 gene mutation. Eur J Pediatr 156:829-34.
39. Arnhold, I.J.; Ner y, M.; Brown, M.R. y col. 1998 Clinical and molecular characterization of a Brazilian patient with Pit- 1 deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab 11:623-30.
40. Fofanova, O.V.; Takamura, N.; Kinoshita, E. y col. 1998 Rarity of PIT1 involvement in children from Russia with combined pituitary hormone deficiency. Am J Med Genet 77:360-5.
41. Pernasetti, F.; Milner, R.D.; al Ashwal, A.A. y col. 1998 Pro239Ser: a novel recessive mutation of the Pit-1 gene in seven Middle Eastern children with growth hormone, prolactin, and thyrotropin deficiency. J Clin Endocrinol Metab 83:2079-83.
42. Rodrigues Martineli, A.M.; Braga, M.; De Lacerda, L. y col. 1998 Description of a Brazilian patient bearing the R271W Pit-1 gene mutation. Thyroid 8:299-304.
43. Tatsumi, K.; Miyai, K.; Amino, N. 1998 Genetic basis of congenital hypothyroidism: abnormalities in the TSHbeta gene, the PIT1 gene, and the NIS gene. Clin Chem Lab Med 36:659-62.
44. Ward, L.; Chavez, M.; Huot, C. y col. 1998 Severe congenital hypopituitarism with low prolactin levels and age- dependent anterior pituitary hypoplasia: a clue to a PIT-1 mutation. J Pediatr 132:1036-8.
45. Vallette-Kasic, S.; Pellegrini-Bouiller, I.; Sampieri, F. y col. 2001 Combined pituitary hormone deficiency due to the F135C human Pit-1 (pituitary-specific factor 1) gene mutation: functional and structural correlates. Mol Endocrinol 15:411-20.
46. Brown, M.R.; Parks, J.S.; Adess, M.E. y col. 1998 Central hypothyroidism reveals compound heterozygous mutations in the Pit-1 gene. Horm Res 49:98-102
47. Okamoto, N.; Wada, Y.; Ida, S. y col. 1994 Monoallelic expression of normal mRNA in the PIT1 mutation heterozygotes with normal phenotype and biallelic expression in the abnormal phenotype. Hum Mol Genet 3:1565-8.
48. Nogueira, C.R.; Leite, C.C.; Chedid, E.P. y col. 1997 Autosomal recessive deficiency of combined pituitary hormones (except ACTH) in a consanguineous Brazilian kindred. J Endocrinol Invest 20:629-33.
49. Osorio, M.G.; Marui, S.; Jorge, A.A. y col. 2002 Pituitary Magnetic Resonance Imaging and Function in Patients with Growth Hormone Deficiency with and without Mutations in GHRH-R, GH-1, or PROP-1 Genes. J Clin Endocrinol Metab 87:5076-5084.