

Tratamiento con análogos de GnRH y GH en niños con talla baja familiar

L. Castro-Feijóo^a, C. Quinteiro García^b, J. Campbell Cruz^a,
J. Barreiro Conde^a y M. Pombo Arias^a

^aUnidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría.

^bUnidad de Medicina Molecular. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Universidad de Santiago de Compostela.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 4]: 106-112)

INTRODUCCIÓN

El crecimiento es un proceso biológico complejo, resultado de múltiples interacciones entre factores endógenos (genéticos, hormonales, procesos metabólicos, receptividad de los tejidos diana) y factores exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales). La participación de ambos resulta difícil de cuantificar, pero se estima que en la talla adulta de un individuo los factores endógenos tienen una influencia de un 50 al 80%. La importancia de los factores exógenos está reflejada por el incremento de la talla adulta en los países industrializados durante el siglo XX, debido a las mejoras en las condiciones sociales, sanitarias y económicas de la población¹.

Aun cuando el crecimiento se define como un proceso regular y constante, determinado genéticamente mediante un mecanismo poligénico. La expresión de estos genes está modulada por unos factores reguladores u hormonales que, a su vez, se ven influenciados por otros permisivos o ambientales; todos ellos requieren además, que los órganos efectores, especialmente el cartilago de crecimiento, respondan adecuadamente para que el potencial de crecimiento se realice plenamente.

Por tanto, las variaciones del patrón de crecimiento entre los niños sanos de todo el mundo, están originadas por las diferentes situaciones medioambientales (factores permisivos) en las que se desarrollan, y por las diferencias genéticas (factores determinantes) que existen entre ellos. Así, el crecimiento humano depende fundamentalmente, de la interacción entre estos factores que se influyen entre sí de manera recíproca y continua, de tal forma que la máxima talla adulta que se puede conseguir está genéticamente determinada, pero la expresión de esta potencialidad está condicionada básicamente por el estado de salud y nutrición del individuo².

Actualmente, el comprender los mecanismos que determinan el crecimiento resulta inquietante, constituyendo un importante generador de hipótesis de trabajo para los diferentes grupos de investigación que trabajamos en esta

área. Dilucidar y encontrar respuestas a las situaciones tanto de hipocrecimiento como hipercrecimiento permitirá, seguramente, el desarrollo de nuevas posibilidades terapéuticas.

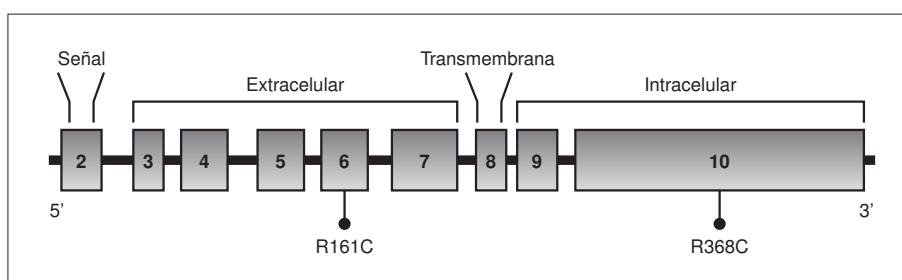
TALLA BAJA IDIOPÁTICA (TBI). TALLA BAJA FAMILIAR (TBF)

La talla baja es uno de los motivos de consulta más frecuentes en endocrinología pediátrica. Resulta, por tanto, prioritario establecer los parámetros auxológicos que la definen y comprender la patogenia de la misma, siendo importante fijar los criterios que permitan evaluar la influencia de la carga genética, vinculados a la maduración esquelética y al desarrollo puberal. En este momento y a pesar del avance de los conocimientos, en la mayoría de los casos no tenemos claro la etiopatogenia de la talla baja³.

Tradicionalmente la talla baja se clasificó en dos tipos: las variantes patológicas y las variantes normales (talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento)⁴; serán estas últimas a las que a continuación dedicaremos nuestra atención.

Actualmente preferimos usar el término genérico de talla baja idiopática cuando se hace referencia a aquellas situaciones de talla baja en las cuales desconocemos su causa⁵, como bien indica el término idiopático. Entendiendo por tal, a aquellas situaciones de hipocrecimiento por debajo de -2 DE para edad, sexo y una población determinada y que cumplen los siguientes criterios: talla normal al nacimiento, proporciones corporales normales, ausencia de enfermedad crónica, orgánica, endocrinopatía o trastornos psicoafectivos, nutrición adecuada y un tiempo de crecimiento o maduración que puede ser normal o lento. Se ha propuesto recientemente, clasificar a los niños con talla baja idiopática en función de dos conceptos: antes de la pubertad, en función de si la talla del paciente se encuentra dentro o por debajo del rango genético o talla diana; se le denominaría talla baja familiar y no familiar, res-

Figura 1. Representación esquemática del gen RGH con dos mutaciones, encontradas por nuestro grupo, en pacientes con diagnóstico de talla baja familiar.



pectivamente. Después del inicio de la pubertad, además, en función de si iniciaron la pubertad a su hora o con retraso. Según esta propuesta la talla baja familiar y la no familiar podrían asociarse con una pubertad normal o retrasada^{6,7}.

Ateniéndonos a esta nueva clasificación los niños con talla por debajo del rango genético e inicio de la pubertad retrasada representarían lo que clásicamente se conoce como retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo, mientras que los niños con talla baja dentro del rango genético y pubertad normal serían el grupo de talla baja familiar⁶.

La causa del fallo de crecimiento en la mayoría de los casos de talla baja en quienes no se ha demostrado una deficiencia de GH es desconocida⁸. Niños con talla baja idiopática podrían secretar GH de forma normal y sin embargo, tener un defecto en la capacidad de respuesta de las células blanco a la GH. Este fallo podría ocurrir en el receptor de GH o en los mediadores intracelulares de la señal de GH. Mutaciones en heterocigosis en el gen del receptor de GH han sido descritas en algunos niños diagnosticados de talla baja idiopática^{9,10}.

Observamos como el desarrollo espectacular de los conocimientos moleculares en los últimos años, ha permitido un diagnóstico cada vez más preciso de las anomalías moleculares del crecimiento humano, no sólo en los casos de déficit hormonales sino en la clarificación etiológica de ese "cajón de sastre" que es la talla baja idiopática. Para muestra señalamos algunos de los hallazgos de nuestro grupo, como son la identificación de diferentes mutaciones tanto a nivel del gen del receptor de GH: dos de ellas en pacientes con diagnóstico de talla baja familiar (fig. 1), así como en el gen de la GH^{11,12}: una de ellas una conversión génica entre GH1 y GH2 a nivel del exón 4 (fig. 2) que encontramos en un paciente con una desviación poco significativa de su curva de crecimiento que durante años fue orientado clínicamente como TBI y en el cual se encontraron, al ser estudiado en mayor profundidad, respuestas disminuidas en los test de secreción de GH e IGF-1.

De seguro el futuro nos deparará muchas sorpresas en relación a la TBI, y estas repercutirán probablemente en la respuesta a las diferentes alternativas terapéuticas que estamos ensayando.

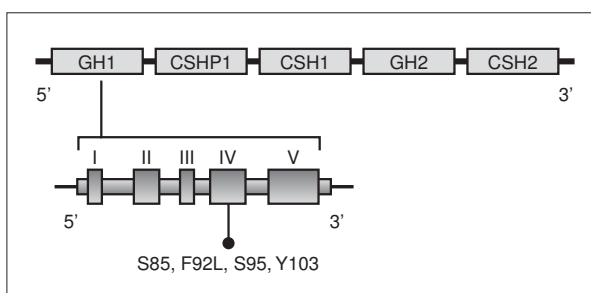


Figura 2. Esquema del cluster de genes de la GH. En el exón 4 del gen GH1 se señalan los cambios en heterocigosis encontrados en el paciente en el que suponemos ha ocurrido una conversión génica entre GH1 y GH2.

EL TRATAMIENTO DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA. CONTROVERSIAS

Ya hemos señalado que la talla baja se ha definido como una situación en la cual la talla de un individuo está por debajo de la talla media que le corresponde por edad, sexo y grupo poblacional y que actualmente el término "idiopático" es utilizado para describir la talla baja en la cual se desconoce su etiopatogenia. Ahora bien: ¿Qué implicaciones tiene en la vida de los pacientes? ¿Se debe tratar o no la talla baja idiopática? ¿Cuándo es un problema? ¿Depende del contexto socio-económico en el que se desenvuelva el paciente? ¿Podemos decir que existen alternativas terapéuticas? ¿Cuál es la relación coste-beneficio? ¿A quién tratar y cómo tratar?

Son muchas las preguntas y las respuestas poco satisfactorias. Constituyen el trasfondo de la controversia del tratamiento de la talla baja idiopática, que se torna aún más complejo si tomamos en consideración la propia definición de la entidad que pretendemos tratar y las posibles alternativas terapéuticas a utilizar.

La realidad es que la talla baja idiopática condiciona sin duda una talla adulta baja, que existen alteraciones en el eje GH-IGF aún por dilucidar, y que a ello se añade en muchos pacientes el trastorno psicoemocional no siempre fácil de definir¹³. Controversia y realidad obligan a la comunidad científica no sólo a intentar aclarar la etiopatogenia de esta entidad, sino a buscar una alternativa de tratamiento para esta situación de hipocrecimiento.

Usualmente el tratamiento de la talla baja se ha orientado a aquellos casos en los que se ha demostrado un déficit de GH. Después de 30 años el tratamiento con hormona de crecimiento está bien establecido en estos casos. La talla al comienzo de la pubertad es una importante variable con una influencia significativa en la talla adulta, además otras variables tales como el peso al nacer, la etiopatogenia de la talla baja, regímenes terapéuticos son también importantes factores que afectan la talla final de los niños tratados en niños con déficit de GH¹⁴.

El inicio de la pubertad en niños con talla baja representa una fase crítica en su progresión a la talla adulta, ya que la pubertad inicia el proceso de fusión de las epífisis determinante en el crecimiento lineal. El uso de agonistas de LHRH en el tratamiento de pubertad precoz dependiente de LHRH ha mostrado su efectividad en el enlentecimiento de la maduración del hueso y en la talla adulta de estos pacientes^{15,16}.

Nosotros planteamos que los pacientes con talla baja familiar podrían beneficiarse del tratamiento con análogos de gonadotropinas y/o hormona de crecimiento; está hipótesis ha sido también pensada por otros grupos, sin que hasta el momento los resultados sean concluyentes debido a la heterogeneidad de los grupos estudiados^{7,17-22} y a la ausencia de grupos controles.

ESTUDIO DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO Y ANÁLOGOS DE GONADOTROPINAS EN PACIENTES AFECTOS DE TALLA BAJA FAMILIAR

Objetivos

1. Determinar la opción terapéutica que consiga el mejor SDS de talla final en niños afectados de talla baja familiar.
2. Establecer cuáles son los parámetros que puedan predecir mejor la respuesta posterior al tratamiento con rhGH y/o análogos GnRH (aGnRH).
3. Describir el receptor de la hormona de crecimiento (RGH) en un grupo de pacientes afectados de talla baja familiar.

Metodología

Se diseñó un estudio piloto, abierto, prospectivo, aleatorizado y paralelo con 3 grupos de tratamiento.

Los sujetos a estudiar son pacientes puberales de ambos sexos con diagnóstico de talla baja familiar. Se incluyeron a sujetos que debían cumplir los siguientes criterios: Inclusión: edad cronológica (EC) de $11,5 \pm 1$ año en niñas y $12,5 \pm 1$ años en niños (G2 y/o P2 y volumen testicular > 4 ml para niños; S2 y/o P2 para niñas). Con velocidad de crecimiento $\leq P_{50}$, pronóstico de talla adulta $< P_{10}$ (Mark2-TW2), DE de talla $\leq P_3$ (Tanner). Talla materna y/o paterna $\leq P_3$ (Tanner). Test de secreción de GH: normal. Edad ósea ± 1 año de EC. Edad gestacional: 37-42 semanas.

Talla y peso al nacer $\leq P_3$ (Gaidner-Pearson). Deben dar el consentimiento informado y no cumplir ningún criterio de exclusión: presencia de cualquier otra endocrinopatía asociada, enfermedad maligna, talla baja debida a patología orgánica del eje hipotálamo-hipofisario, pacientes que en los 2 años anteriores al estudio estuvieran tratados con rhGH o esteroides sexuales, displasias óseas del eje axial, cromosomopatías, presencia de enfermedades crónicas (diabetes, talasemia, nefropatía, hepatopatía, cardiopatía, etc.), pacientes que hayan sido tratados con esteroides a dosis altas, pacientes en los que se prevea el no seguimiento del protocolo o que participen en otro ensayo clínico, pacientes con tratamiento concomitante que pudiese interferir con la evaluación de la eficacia.

Para el inicio del estudio se obtuvo tanto la autorización del Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela como de la DGFPS del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos:

Grupo I. Control (sin tratamiento).

Grupo II. Tratamiento con análogos de gonadotropinas (aGnRH).

Grupo III. Tratamiento con rhGH + análogos de gonadotropinas.

La pauta de tratamiento es: rhGH: 0,9 U/kg/semana. Análogos de GnRH (aGnRH): 0,06 mg/kg/28 días.

Todos los pacientes son valorados en condiciones basales y cada 3 meses hasta alcanzar la talla final, definida por una velocidad de crecimiento < 2 cm/año. Se evaluarán desde el punto de vista antropométrico, bioquímico, hormonal y genéticamente. Para el estudio molecular del gen *RGH* se amplificaron mediante PCR todos los exones del gen. Se usó como método de cribado SSCP. Los fragmentos de PCR se caracterizaron mediante secuenciación cíclica. Para el análisis estadístico se aplicarán dependiendo de la naturaleza de las variables, pruebas estadísticas adecuadas.

Resultados preliminares (4 años de seguimiento)

La homogeneidad de la muestra, producto de los criterios de inclusión estrictos que se han seguido y que avalan la validez de los resultados, ha ocasionado una gran dificultad en la selección e incorporación de pacientes.

Sin embargo, hasta el momento hemos logrado seleccionar a 27 pacientes:

Grupo I. Control, 9 pacientes.

Grupo II. Tratamiento con análogos de gonadotropinas, 9 pacientes.

Grupo III. Tratamiento con rhGH + análogos de gonadotropinas, 9 pacientes.

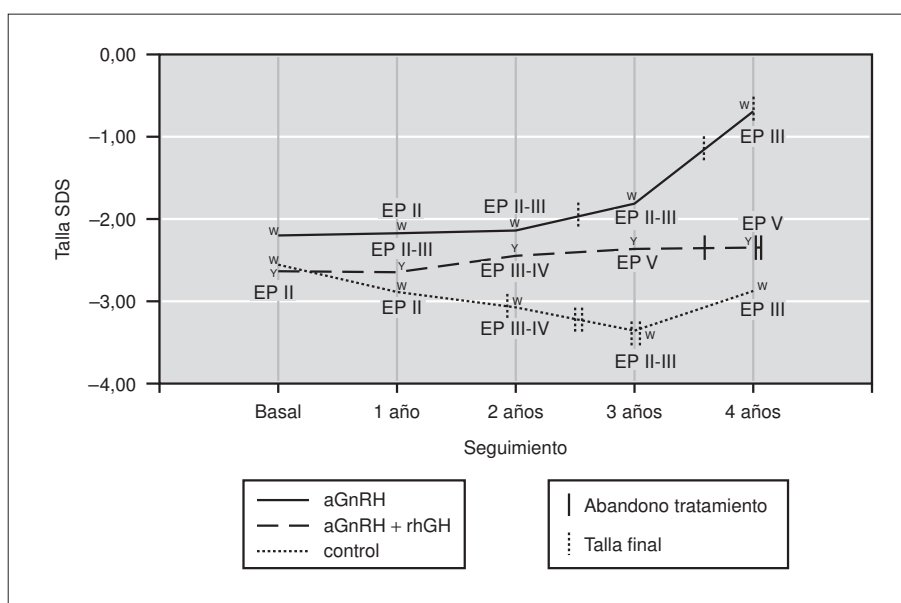


Figura 3. Evolución SDS de la talla.

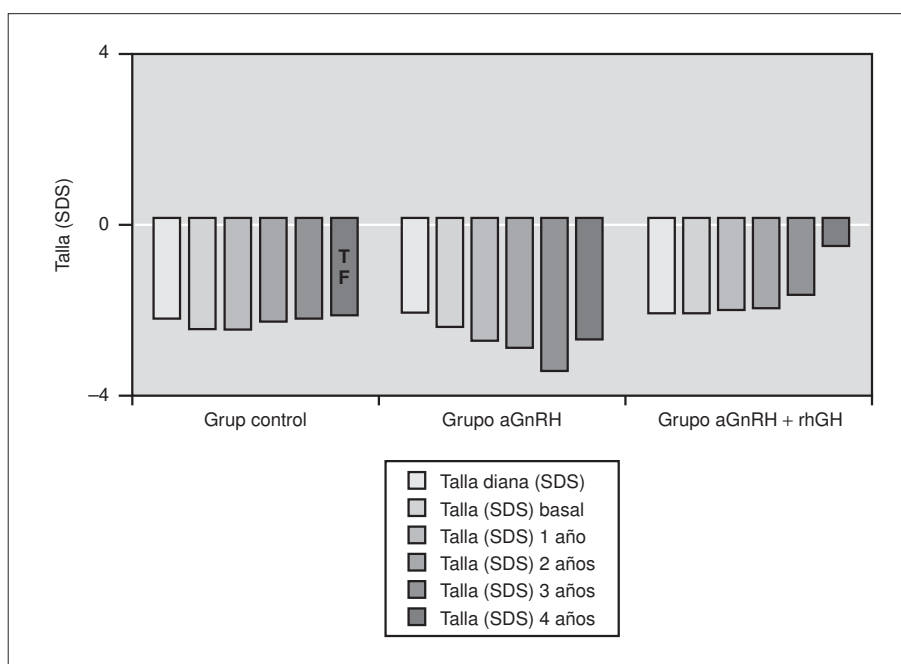


Figura 4. SDS de talla diana frente a SDS de la talla.

Hemos realizado análisis estadísticos preliminares cada año de seguimiento, con la idea de observar los cambios evolutivos en cada corte. Hasta el momento, parece que el grupo que recibe tratamiento con rhGH + análogos de gonadotropinas (III) se perfila como la mejor opción terapéutica a seguir en la talla baja familiar, ya que tanto el SDS de la talla (fig. 3) como el pronóstico de talla final mejoran al compararlos con los grupos I y II. Así como es también este grupo, el que presenta una ganancia mayor en la evolución del SDS de talla y del PTA al compararlos con la talla diana (figs. 4 y 5). Además, se aprecia un enlentecimiento significativo de la maduración ósea (fig. 6)

en los pacientes que reciben tratamiento con aGnRH (grupos II y III), especialmente en el grupo II, lo que implica una mejoría del PTA de este grupo, que se acompaña de cambios positivos en cuanto al SDS de la talla una vez que suspenden el tratamiento con el aGnRH (fig. 3). En el análisis realizado en el cuarto año de seguimiento observamos que 3 de los pacientes del grupo control ya han alcanzado su talla final concordante con la talla diana, mientras que los pacientes del grupo II y III están aún creciendo y con un estadio puberal 3; los del grupo III (rhGH + aGnRH) incluso con tallas superiores al grupo control.

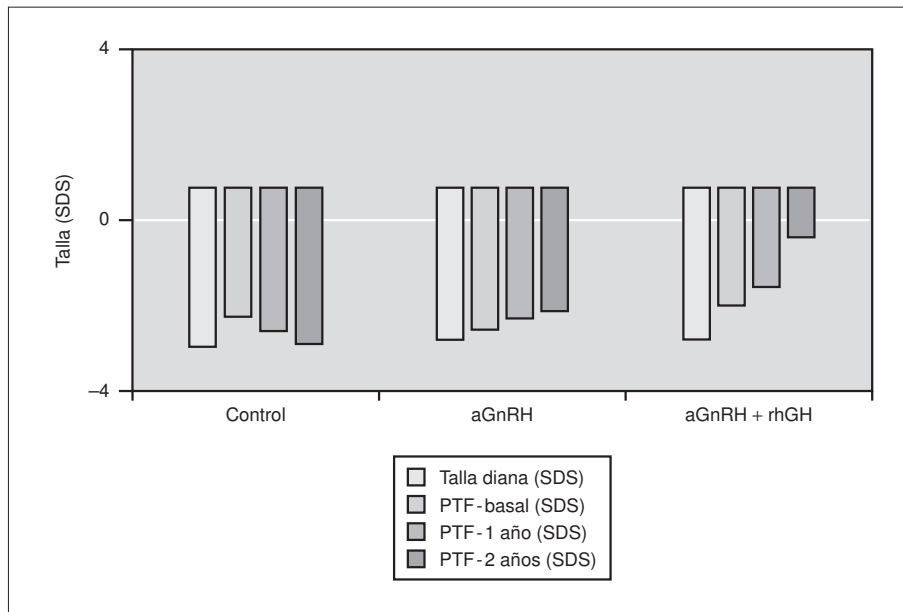


Figura 5. SDS de talla diana frente a SDS del PTF.

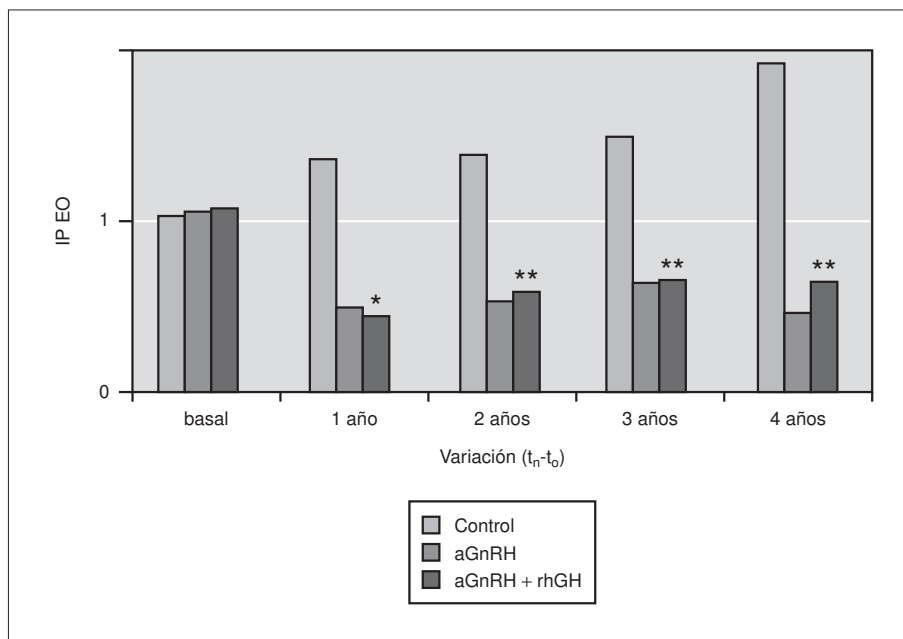


Figura 6. Progresión de la edad ósea.

Los hallazgos a nivel del gen del receptor de GH serán presentados en este congreso en el apartado de comunicaciones. Y ya en relación a los parámetros que puedan predecir mejor la respuesta posterior al tratamiento con rhGH y/o análogos GnRH (aGnRH), pensamos, aún cuando parecen vislumbrarse alguno, que debemos esperar a tener datos más concluyentes.

CONCLUSIÓN

El crecimiento constituye, sin duda, una de las áreas básicas de estudio de la endocrinología pediátrica. Entre las alteraciones del crecimiento es la talla baja la que ocupa

mayor atención en cuanto a la investigación de su etiología y posibilidades de tratamiento.

En los últimos años los avances en medicina molecular y genética, nos permiten aproximarnos en muchos casos a la causalidad de los problemas de crecimiento, entre ellos la talla baja idiopática. Si bien es cierto, que éste apenas es un camino que se inicia, y falta aún tiempo para relacionar causa-efecto de los resultados y aún más, para el aporte de soluciones prácticas.

En relación con la respuesta terapéutica y los posibles beneficios sobre la talla final en TBI, ya hemos comentado que los resultados aportados por los diferentes autores re-

sultan conflictivos, en gran medida por tratarse de muestras no homogéneas y sin grupo control.

En nuestro estudio, y a pesar de los resultados preliminares optimistas, será sólo al final del mismo cuando se pueda llegar a conclusiones en cuanto a la efectividad del tratamiento de la talla baja familiar, así como a la identificación de los parámetros que permitan seleccionar a los pacientes susceptibles de una mejor respuesta terapéutica.

Será importante investigar también, no sólo la presencia de alteraciones a nivel del gen del receptor de GH sino las implicaciones sobre el fenotipo que ellas puedan tener, e incluso su influencia en la posible respuesta al tratamiento. Para ello y dadas las características de los pacientes que hasta el momento hemos incluido, en los cuales como ya se ha señalado, hemos encontrado alteraciones genéticas a nivel del receptor de GH, y como parte de los objetivos que nos habíamos planteado inicialmente en el ensayo sobre la efectividad del tratamiento en la talla baja familiar, estamos actualmente analizando los cambios en las concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3 y GHBP, tanto en el test de generación de somatomedinas como su evolución durante el estudio.

Además, dada la controversia que se ha presentado en relación al uso de la triptorelina y el posible riesgo de osteoporosis en la edad adulta, especialmente en la mujer. Recordemos que se han publicado trabajos en los que se refleja el crecimiento y mineralización del tejido óseo hasta una determinada edad, donde se alcanza el pico de masa ósea y que a partir de este punto máximo se reduce de manera regular y que en el caso de la mujer, esta pérdida se ve agravada al llegar su menopausia por el déficit estrogénico y los cambios que en el metabolismo óseo se producen, lo que ha justificado la realización de estudios en la edad pediátrica, sobre todo en niñas²³. En nuestro caso y considerando que la acción del análogo de GnRH en diferentes estudios muestra resultados contradictorios en relación a su efecto sobre la masa ósea, nos hemos planteado la necesidad de valorar la masa ósea en estos pacientes.

Agradecimientos

A nuestros compañeros pediatras, tanto de atención primaria como hospitalaria de Galicia, por su colaboración en la fase de inclusión de pacientes en este estudio: Dr. J.M. Pérez Gallego (Dpto. de Pediatría. Hosp. Juan Canalejo-A Coruña), Dr. L. García Alonso (Dpto. de Pediatría. Hosp. Juan Canalejo-A Coruña), Dr. R. Fernández Prieto (Dpto. de Pediatría. Hosp Arquitecto Marcide-A Coruña), Dr. S. Durán Rivas (Centro de Salud de Narón-A Coruña), Dr. G. González Lorenzo (Dpto. de Pediatría. Hosp Provincial-Pontevedra), Dr. D. González Lestón (Dpto. de Pediatría. Hosp Xeral Cies-Pontevedra), Dr. A. Buceta Castiñeiras (Centro de Salud de Cambados-Pontevedra).

Trabajo realizado con ayuda del FIS, FIDEP y los laboratorios Pharmacia & Upjohn e Ipsen Pharma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yturriaga Martarranz R. Semiología clínica del crecimiento: talla baja idiopática. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, eds. Hipocrecimiento. Barcelona, 1999; 3-22.
2. Del Valle CJ, Gómez AL. Crecimiento patológico. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: Díaz de Santos, 1997; 295-307.
3. Ciaccio M, Rivarola MA, Belgorosky A. Talla baja idiopática. En: Pombo M et al, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; 283-289.
4. Ruiz Aranda AB, Sobrino Aguilar L, Barrios V, Hernández M. Fundamentos fisiopatológicos y diagnósticos en el estudio de la talla baja: revisión. *Nutrición Clínica* 1999; 19: 11-34.
5. Pasquino AM, Albanese A, Bozzola M, Butler GE, Buzi F, Cherubini V et al. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Idiopathic Short Stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 967-974.
6. Pombo M, Mosteiro P, Barreiro J, Quintero C, Castro JR, Pérez-Gallego JM et al. Etiopatogenia y tratamiento de la talla baja idiopática. *Hormona y factores crecimiento* 1998; 3: 44-52.
7. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996; 45 (Suppl 2): 64-66.
8. Goddard A, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie K, Gesundheit N et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1995; 333: 1094-1098.
9. Goddard AD, Dowd P, Chernauek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R et al. Partial growth-hormone insensitivity: The role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. *J Pediatr* 1997; 131: 551-555.
10. Westermann F, Kratzsch J, Sarkessian A, Fricke O, Keller E, Schönau E. A polymorphism of the growth hormone receptor gene effecting the growth hormone specific binding. *Horm Res* 1999; 51: 46.
11. Quintero García C, Castro-Feijóo L, Loidi Fernández de Trocóniz L, Barreiro Conde J, Fernández Toral J, Domínguez Puente F et al. Patología molecular a nivel del eje de la hormona de crecimiento. En: Pombo M et al, eds. *Avances en Pediatría X*. Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña 2001; 11-31.
12. Quintero C, Castro L, Loidi L, De la Fuente M, Barreiro J, Pombo M. Patient of isolated growth hormone deficiency shows a gene conversion between GH1 and GH2 genes. *Horm Res* 2000; 40.
13. Noeker M, Haverkamp F. Adjustment in conditions with short stature: A conceptual framework. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1585-1594.
14. Bernasconi S, Arrigo T, Wasniewski M, Ghizzoni L, Ruggeri C, Di Pasquale G et al. Long-term results with growth hormone therapy in idiopathic hypopituitarism. *Horm Res* 2000; 53: 55-59.
15. Municchi G, Rose S, Pescovitz O, Barnes K, Cassorla F, Cutler GB. Effect of Deslorelin Induced pubertal delay on the growth of adolescents with short stature and normally timed puberty: preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1334-1339.
16. Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantlifer. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 79: 415-420.
17. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 619-622.
18. Lanes R, Gunczler P. Final adult height in short healthy children treated with growth hormone and gonadotropin-releasing hor-

- mone analogs. In Letters to the editor. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 458.
19. López-Siguero JP, García-García E, Carralero I, Martínez-Aedo MJ. Adult height in children with idiopathic short stature treated with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1595-1602.
20. Papatheodorou A, Evagelopoulou C, Theodoridis C, Hadjiathanasiou C, Papatheodorou A, Dellios D. Two-year GH therapy in short normal children: Effect on final height. *Horm Res* 2000; 53: 54.
21. Kamp GA, Waelkems JJ, Muinck Keizer-Scharama SMPF, Delemarre-van de Waal HA, Zwinderman AH, Wit JM. High dose growth hormone therapy accelerates bone age and induces early puberty in children with idiopathic short stature. *Horm Res* 2000; 53: 42.
22. Kamp GA, Mul D, Waelkens JJ, Delemarre-van de Waal HA, Jansen M, Oostdijk W et al. A randomized controlled trial of combined treatment of GnRH agonist and growth hormone in normal short children. *Horm Res* 2000; 53: 92.
23. Polanco I, Hernández J, Scherer I, Prieto G, Molina M, Sarría J. Curva de normalidad en población española de 4 a 22 años para un densitómetro óseo por ultrasonidos DBM Sonic 1200. *Pediatría* 2/2000; 20: 9-18.