

Optimización terapéutica del déficit de hormona de crecimiento en niños y adolescentes

L. Castro-Feijóo^a, R. Peinó^b, M. Lage^b, C. Quinteiro^c, J. Barreiro^a, P. Cabanas^a, C. Diéguez^d, F. Casanueva^b y M. Pombo^a

^aUnidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. USC. ^bUnidad Endocrinología Molecular. ^cUnidad de Medicina Molecular. ^dDepartamento de Fisiología. Universidad de Santiago de Compostela.

INTRODUCCIÓN

¿Cuánto de consenso y cuánto de confusión? Después de los ya más de 40 años desde que se inició el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) todavía nos seguimos haciendo muchas preguntas¹. Periódicamente aparecen informes de expertos²⁻⁸ que establecen las bases que deben seguirse, que si bien contribuyen al diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de GH, su misma frecuencia de aparición representan la prueba fehaciente de la inseguridad que todavía nos persigue. ¿De verdad las pruebas de liberación de GH son de mucha utilidad? ¿Conocemos realmente qué niños van a responder positivamente al tratamiento? Son preguntas fundamentales que nos venimos haciendo desde hace mucho tiempo. De lo que si estamos seguros, después de tantos años, es que el tratamiento con hormona de crecimiento es caro y que se trata de un producto con muy pocos efectos secundarios. Algo es algo.

Los criterios diagnósticos del déficit de GH fueron cambiando con el paso de los años. En los tiempos de la GH extraída a partir de la hipófisis de humanos se consideraba que existía una deficiencia de GH cuando el pico de respuesta a dos pruebas de estimulación o más se situaba por debajo de los 5 ng/ml. Con posterioridad este criterio se modificó, pasándose a considerar deficiencia a partir de valores inferiores a los 7 ng/ml y, por último, con el advenimiento de la GH recombinante (r-hGH) el punto de corte se situó en los 10 ng/ml. Se trata de un criterio arbitrario que ha conducido a que el número de niños que están con tratamiento se haya incrementado: se estima que más de 100.000 pacientes lo reciben en este momento⁸.

El objetivo fundamental del tratamiento con la GH es lograr que los pacientes terminen con una talla lo más normal posible y evitar las consecuencias psicológicas negativas derivadas de una talla corta. Parece evidente que desde que disponemos de la r-hGH y con las pautas de tratamiento actuales se ha mejorado en tal sentido. Si nos

preguntamos si la metódica actual es la mejor de las posibles, entonces tenemos que reconocer que ya no estamos tan seguros. Resulta muy difícil llevar a cabo estudios controlados con placebo y randomizados, por razones éticas evidentes, lo que ha representado el gran problema para llegar a conclusiones definitivas.

TALLA FINAL EN PACIENTES CON DÉFICIT DE GH

Resulta prácticamente imposible realizar una comparación directa entre los resultados obtenidos con el tratamiento por los diferentes grupos, ya que el número de variables a tener en cuenta es muy numeroso: variaciones en la gravedad de los pacientes, diferente edad y talla al inicio del tratamiento, distinto número de inyecciones administradas por semana, diversas dosis de GH empleadas e incluso hay pacientes que han recibido la GH extractiva y la recombinante⁸. En la tabla 1 se resumen datos de diferentes autores⁹⁻¹³. Se puede resaltar que el resultado final no se puede considerar ideal, si bien cabe esperar que con las pautas actuales, desde que se dispone de hormona sin restricciones, se logren unos resultados mejores. La cuestión que consideramos más importante, todavía sin respuesta, es si la dosis de GH que empleamos actualmente es la más correcta para aprovechar al máximo el potencial genético¹³.

Desde Burns y cols¹⁴ se conoce que los niños afectados de un déficit hormonal múltiple logran una talla final significativamente superior a los que presentan un déficit aislado. Sólo en el trabajo de Cutfield¹³ no encuentran un resultado similar, lo que puede deberse sobre todo a la procedencia de los pacientes de diferentes centros (estudio KIGS).

MONITORIZACIÓN DE LA TERAPIA SUSTITUTIVA CON GH

Constituye una práctica habitual administrar una dosis fija de GH (0,025-0,050 mg/kg/día) o una dosis adaptada al área de superficie corporal. Con este régimen, desgraciadamente no todos los niños alcanzan una talla adulta

TABLA 1. Talla final de niños con pico de GH < 10 ng/mL que recibieron tratamiento

	Sexo	D.Aislado/ D.Múltiple	Al inicio del tratamiento			Talla final		
			N	Edad (años)	SDS talla (Ti)	Talla final (cm)	SDS talla (Tf)	Tf-Ti (SD)
Price	V	A	39	9,63	-2,9	164,8	-1,26	+1,75
	V	M	16	7,86	-2,8	173,1	-0,22	+2,54
	H	A	33	8,36	-2,82	153,3	-1,45	+1,55
	H	M	7	6,04	-2,32	159,1	-0,52	+2,15
Rikken	V	A	53	12,3	-4,0		-2,3	+1,6
	V	M	41	13,1	-3,7		-1,8	+1,9
	H	A	21	9,2	-4,2		-2,6	+1,6
	H	M	21	13,3	-3,6		-1,8	+1,8
Ranke	V	A	66	10,5	-2,7	166,0	-1,26	+1,3
	V	M	51	9,9	-2,79	171,3	-0,51	+2,3
	H	A	64	9,9	-2,89	155,0	-1,20	+1,7
	H	M	14	6,8	-2,65	157,0	-0,87	+1,7
Tanaka	V	A	76	12,19	-2,78	162,5	-1,36	+1,5
	V	M	11	9,45	-2,84	169,7	-0,12	+2,54
	H	A	52	11,57	-3,02	151,1	-1,34	+1,73
	H	M	13	12,46	-2,8	152,3	-1,11	+1,53
Cutfield	V	A	52	9,6	-2,7	168,7	-0,9	+1,9
	V	M	52	9,5	-3,1	168,1	-1,0	+2,2
	H	A	62	8,5	-3,1	151,4	-1,8	+1,6
	H	M	16	7,5	-3,5	156,8	-0,9	+2,4
Pombo	V	A	5	10,43	-2,91	168,02	-0,99	+1,92
	V	M	1	15,3	-2,05	183,8	1,37	+3,42
	H	A	9	10,8	-2,31	153,82	-0,9	+1,41
	H	M	1	8,4	-3,19	159,30	-0,48	+2,71

A: Déficit aislado de GH; M: Déficit hormonal múltiple.
Ti: talla inicial. Tf: talla final.

normal. Recientemente, se han ideado algoritmos matemáticos basándose en grandes cohortes de niños, que permiten la predicción de la respuesta de crecimiento a la GH en función de múltiples variables, que podrían orientar al médico con respecto a efectuar una prescripción más eficaz y rentable¹⁵⁻¹⁸. La mayoría de estos modelos de predicción tienen un poder predictivo del 60%⁸. Aunque su empleo no resulta fácil, ya que algunos necesitan de una transformación logarítmica de los parámetros, lo que verdaderamente puede dificultar su empleo en el trabajo clínico diario, consideramos importante resaltar que se observó una correlación entre la velocidad de crecimiento lograda el primer año con el tratamiento y la talla final¹⁵. Asimismo, se debe enfatizar que los modelos de predicción constituyen una herramienta estadística basada en un grupo representativo y puede llevar a un resultado que no resulta válido en un determinado individuo⁸.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO PARA INCREMENTAR EL CRECIMIENTO PUBERAL

Por lo que se refiere al crecimiento, la pubertad es una fase crítica ya que lleva al final del proceso de crecimiento. Se ha demostrado que los niños con pubertad ausente o retardada como resultado del déficit de GH y de gonadotrofinas combinados presentan alturas superiores a

los niños con déficit de GH aislado que han tenido una pubertad espontánea. Por otro lado, también está bien establecido que una presentación precoz de la pubertad puede condicionar una afectación del crecimiento. Acorde con esto, se ha referido que el tratamiento con dosis elevadas de GH en niños con talla baja idiopática pueden acelerar la edad ósea e inducir un desarrollo adelantado de la pubertad, que podría comprometer el potencial beneficio sobre el crecimiento¹⁹. La aceleración de la maduración ósea por la GH se debería sin duda, en parte, a su conocida acción estimulante sobre la secreción gonádica. Este efecto también podría ser consecuencia de una estimulación de los receptores de la GH y del IGF-I a nivel de los cartílagos de crecimiento. Además, es posible que una acción directa a nivel hipotalámico constituya el origen de un avance de la puesta en marcha de la pubertad. Los datos anteriores apoyan lo observado en los niños con déficit aislado de GH, ya que la mayoría de los autores actualmente consideran que dosis de GH más elevadas que las habituales durante la pubertad acortarían la duración de ésta sin incrementar la talla final⁸.

Otra aproximación, que se está ofreciendo como más sugestiva, para lograr incrementar la ganancia total de talla durante la pubertad, viene dada por la administración combinada de GH y análogo de la hormona liberadora

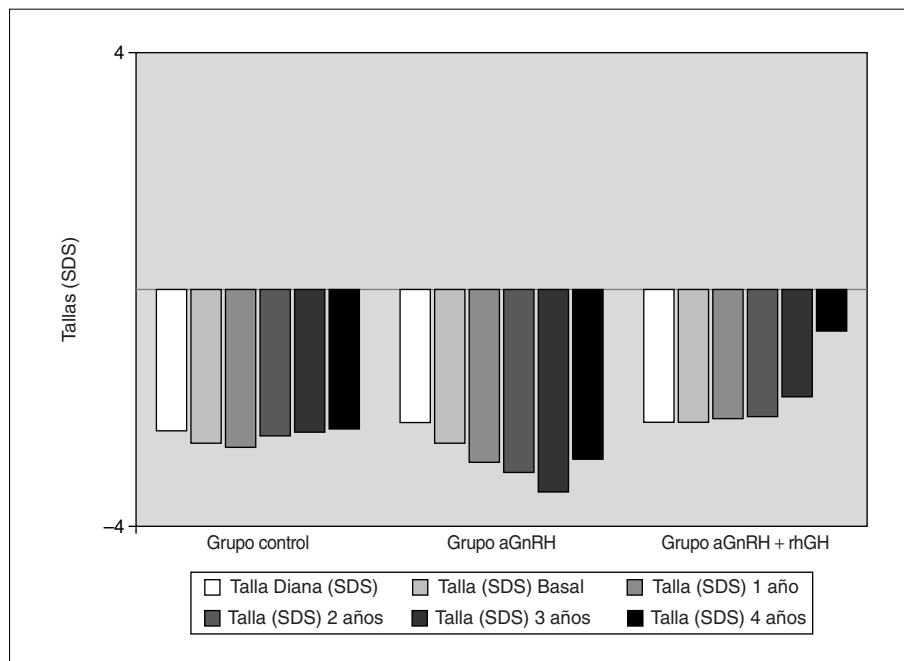


Figura 1. SDS de la talla di-
ana y evolución del SDS de la ta-
lla según grupo de tratamiento.

de gonadotropinas (aGnRH). Con este tipo de actuación se inhibe la secreción de gonadotropinas y esteroides sexuales, que como se sabe tienen una acción directa sobre el cierre de los cartílagos de crecimiento, enlenteciendo el desarrollo puberal y la maduración ósea, pero manteniendo los niveles de IGF-I. En el momento presente constituye un hecho completamente probado que los estrógenos son esenciales para el cierre de las epífisis, tal como demuestran los informes de pacientes con mutaciones del receptor de los estrógenos alfa²⁰, la deficiencia de la aromatasas²¹ o el empleo de inhibidores específicos de este complejo enzimático²².

Aunque ya han sido publicados varios trabajos en relación con el tratamiento combinado de GH y aGnRH o sólo con este último en niños con talla baja²³⁻²⁹, todavía se plantean muchas dudas con respecto a la utilidad de su empleo³⁰. Antes de llegar a conclusiones definitivas, se mantiene la necesidad de disponer de estudios bien controlados. A tal efecto, nosotros diseñamos un ensayo clínico abierto, prospectivo, aleatorizado y piloto, randomizado, con tres grupos de tratamiento en paralelo³¹⁻³². Se estudian pacientes puberales de ambos sexos con diagnóstico de talla baja familiar y se incluyeron en el estudio con una edad cronológica de $11,5 \pm 1$ años 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). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos. Grupo I: control, Grupo II: tratamiento con aGnRH, Grupo III: tratamiento con aGnRH + GH. El análisis estadístico efectuado a los cuatro años de seguimiento nos muestra que es el tratamiento con aGnRH + GH el que se perfila como la mejor opción terapéutica, ya que tanto

el SDS de la talla como el pronóstico de la talla adulta mejoran significativamente al compararlos con los otros grupos. Además, también presentan una ganancia mayor en la evolución del SDS de talla (fig. 1) y en el pronóstico de talla adulta al compararlos con la talla di-
ana.

En la figura hemos representado en barras consecutivas, agrupadas por grupo de tratamiento, la talla di-
ana, la talla al inicio del estudio y luego la evolución de las tallas durante los cuatro años de seguimiento del mismo. De tal manera que nos permite observar algunos aspectos interesantes del estudio:

1. La homogeneidad de la muestra: ver la similitud en relación al potencial genético (talla di-
ana) de los tres grupos (barras en color blanco).
2. Los pacientes del grupo control han alcanzado la talla final en el cuarto año de seguimiento y como se puede apreciar ésta coincide con la talla di-
ana, lo que reafirma el diagnóstico de talla baja familiar en estos pacientes.
3. Los niños de los grupos tratados con aGnRH y con aGnRH + rhGH están aún creciendo y aunque no está representado en el esquema están en un estadio puberal 3; observar como los del grupo aGnRH + rhGH presentan al cuarto año de seguimiento tallas superiores a las del grupo control y por tanto superiores a la talla di-
ana. El grupo tratado con aGnRH pierde SDS de talla hasta el 3er año de seguimiento cuando suspenden el tratamiento y comienzan los cambios positivos en el SDS de talla; estos pacientes presentan además (no representado en esta gráfica) un enlentecimiento significativo de la maduración ósea que condiciona un mejor PTA (pronóstico de talla adulta).

4. La observación de la evolución del SDS de la talla en los tres grupos nos conduce a pensar que el grupo que recibe tratamiento con aGnRH + rhGH se perfila como la mejor opción terapéutica a seguir en la talla baja familiar.

Consideramos que nuestro estudio, en función de sus características, una vez finalizado, permitirá llegar a conclusiones definitivas en este controvertido terreno de la utilidad o no del tratamiento combinado para mejorar la talla baja.

GH EN ADOLESCENTES

Antes de reconocer el déficit de GH como una enfermedad crónica, los niños sólo recibían tratamiento hasta conseguir la normalización de la talla adulta. Recientemente se está comprobando que no todas las estructuras y funciones corporales dependientes de la hormona se normalizan paralelamente al crecimiento lineal. Además, la interrupción de la sustitución con GH en adolescentes con déficit hará que aparezcan los síntomas graves asociados con la deficiencia hormonal del adulto. De todas formas, si nos encontramos con un adolescente que cumple los criterios bioquímicos de déficit de GH del adulto, pero que no tiene alteraciones en su composición corporal ni en los parámetros metabólicos ni en la esfera psicoemocional, ¿se le debe tratar ya en la adolescencia o se debe esperar a que presente el síndrome clínico? Es evidente que se plantean muchas dudas a la hora de reevaluar el estado de déficit de GH de inicio en la infancia, por lo que consideramos que es necesario llevar a cabo más estudios en este sentido. A esto hay que sumarle que ese período de transición pediatría-adulto constituye una etapa realmente muy especial, la etapa de todos y de nadie, que se mantiene como un desafío. La actuación más apropiada durante ese período de transición estará supe- ditada, en buena medida, a la reacción del paciente ante la posibilidad de continuar con el tratamiento, lo que a su vez dependerá de la información proporcionada por el pediatra³³.

La transición del paciente desde la consulta de endocrinología pediátrica a la de endocrinología de adultos debería realizarse en estrecha colaboración entre ambos grupos, planteamiento que ha sido reflejado en la guía consenso para el diagnóstico y tratamiento del déficit de GH en niños y adolescentes² y que nosotros compartimos; siendo además un asunto que ocupa nuestra atención a nivel de investigación en el último año, ya que actualmente estamos realizando un estudio cuyo objetivo principal es la reevaluación de la situación clínica y hormonal de los pacientes atendidos en nuestra unidad que requirieron tratamiento con hormona de crecimiento.

Desde la creación del "Comité para la Administración de Hormona de Crecimiento" hemos diagnosticado y controlado aproximadamente, 500 niños, que fueron tipificados de: déficit aislado de GH, déficit hormonal múltiple,

disfunción neurosecretora, GH biológicamente inactiva (GH normal con valores de IGF-I reiteradamente disminuidos y normalización de los mismos tras la administración de hormona de crecimiento), síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica y, ya más recientemente, síndrome de Prader Willi. Pensamos que es este el momento de analizar en forma objetiva nuestros resultados en este tipo de pacientes, de contrastar nuestras impresiones diagnósticas iniciales y de valorar su evolución. Asimismo, será necesaria la reevaluación de la situación de los pacientes que hayan culminado su crecimiento, para lo que nos valdremos de los avances acaecidos en los últimos años en la metodología diagnóstica tales como la resonancia magnética nuclear (RNM), fundamental en la valoración de alteraciones morfológicas en la región hipotálamo hipofisaria, la validación de nuevos test diagnósticos como es el caso del test de provocación de GH con GHRH + GHRP-6 con el que nuestro grupo ha trabajado en los últimos años y esa nueva herramienta, la genética molecular, que tantas pistas nos está aportando a los endocrinólogos en la búsqueda de la etiopatogenia de muchas de las patologías que tratamos y que probablemente en el futuro también nos aportará alternativas en cuanto a la terapéutica³⁴⁻⁴⁰.

El motivo de este estudio es obtener respuesta a muchas de nuestras interrogantes: ¿Cuáles son los logros en cuanto a crecimiento? ¿Han alcanzado su pronóstico genético? ¿Ha habido cambios en su composición corporal? ¿Y cambios metabólicos? ¿Han aparecido durante su evolución otros déficits hormonales? ¿Estábamos ante un déficit de hormona de crecimiento transitorio de la infancia? ¿Cuándo es el mejor momento para la reevaluación y cómo se ha de hacer ésta? ¿Cómo debe realizarse, en los casos que sea necesario, el traspaso del cuidado del paciente de la consulta pediátrica a la de adultos? Son sólo algunas de las muchas preguntas que nos hacemos y para responderlas hemos diseñado un plan de trabajo con dos líneas de acción interrelacionadas:

1. En una, evaluaremos las características clínicas de los pacientes que han recibido tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento, en un estudio retrospectivo y utilizando como fuente de información la historia clínica de la que recogeremos datos relacionados con su diagnóstico, antecedentes del parto y perinatales, enfermedades asociadas, datos auxológicos como talla de los padres, talla diana, datos de talla, peso, velocidad de crecimiento, edad ósea y estadio puberal tanto al inicio como al finalizar el tratamiento, aspectos bioquímicos relacionados con el déficit de GH (prueba de estimulación de GH, perfil nocturno, IGF-I) y el de otros déficits, pruebas complementarias (radiológicas), datos sobre el tratamiento (dosis, tiempo) y, por último, se registrará la evolución (complicaciones, otros déficits hormonales que aparezcan posteriores al diagnóstico inicial).

TABLA 2. Pacientes estudiados y aspectos relacionados con el diagnóstico, evolución del crecimiento y tiempo de tratamiento

Diagnóstico	Número	TD (SDS)	Ti (SDS)	Tf (SDS)	Tf-ti (SDS)	Tiempo de tratamiento (años)
Déficit aislado de GH	14	-0,9 ± 0,88	-2,53 ± 0,92	-1,06 ± 0,87	1,47	5,3 ± 2,4
Disfunción neurosecretora	9	-1,63 ± 0,73	-2,59 ± 0,27	-1,92 ± 0,49	0,67	5,4 ± 1,5
GH biológicamente inactiva	4	-2,36 ± 0,51	-3,36 ± 0,86	-1,99 ± 0,74	1,37	7,9 ± 1,8
Déficit hormonal múltiple	2	0,156 ± 0,87	-2,62 ± 0,57	0,44 ± 0,92	3,06	6,8 ± 2,7
Síndrome de Turner	2	-0,715 ± 0,31	-2,31 ± 0,39	-2,08 ± 0,70	0,23	5,3 ± 0,8
IRC	3	-1,46 ± 0,16	-3,26 ± 1,29	-2,16 ± 1,78	1,10	4,3 ± 0,9
TU	1	-1,37	-0,81	0	0,81	2,5

Talla diana, tiempo de tratamiento y SDS de la talla antes y después del tratamiento según diagnóstico.
TD: talla diana. Ti: talla inicial. Tf: talla final. IRC: Insuficiencia renal crónica. TU: tumor.

2. La otra fase consiste en la reevaluación de aquellos pacientes diagnosticados de déficit de GH que recibieron tratamiento con rhGH en la infancia y que para el momento de la reevaluación tienen como mínimo un año sin tratamiento. Este estudio prospectivo lo realizamos en colaboración con la Unidad de Endocrinología y Trastornos alimentarios, la Unidad de Endocrinología Molecular y la Unidad de Medicina Molecular de nuestro centro asistencial y Universidad de Santiago de Compostela. Un miembro de la Unidad pediátrica realiza el contacto con el paciente a quién se le explica la motivación del estudio y la necesidad e importancia de la valoración de su estado actual. Tras lo cual se procede a la obtención del consentimiento informado, actualización de la historia clínica, exploración física y programación de las pruebas complementarias:

- Bioquímica general y hematología.
- Valoración basal de las diferentes hormonas del eje hipofisario.
- Dos pruebas de estimulación: GHRH + GHRP-6 e hipoglucemia insulínica.
- Estudio molecular de los genes GH, RGH, PROP-1 y POU1F-1.
- RM cerebral para valorar la región hipotálamo-hipofisaria.

Al tener los resultados, cada uno de los pacientes será analizado en forma conjunta entre las unidades de endocrinología pediátrica y la de adultos con la idea de decidir la conducta clínica a seguir en cada caso.

Aunque la puesta en marcha de este estudio es reciente, ya se perfilan resultados interesantes. Algunos de ellos los comentaremos a continuación.

Hasta el momento hemos analizado las historias clínicas de 35 pacientes, 17 (48,6%) mujeres y 18 (51,4%) varones, seleccionados al azar del grupo que ha culminado el tratamiento con r-hGH y que han sido controlados en nuestra unidad.

Los diagnósticos por los cuales requirieron tratamiento con GH aprobados por el respectivo "Comité para la Utilización de la Hormona de Crecimiento" fueron:

- 14 de los pacientes (40%) déficit aislado de GH.
- 9 casos (25,7%) disfunción neurosecretora.
- 4 (11,4%) GH biológicamente inactiva.
- 2 pacientes (5,7%) fueron diagnosticados de déficit hormonal múltiple.
- Dos (5,7%) portadoras de síndrome de Turner.
- Otras causas (11,4%): 3 IRC (insuficiencia renal crónica) y 1 tumor cerebral con déficit de GH posradioterapia.

En relación a los antecedentes perinatales cabe destacar que el 85,6%³⁰ fueron producto de un parto normal y sin complicaciones. Sólo 2 (5,7%) tuvieron una presentación podálica al nacer, presentando uno de ellos un déficit hormonal múltiple con visualización de neurohipófisis ectópica y ausencia de tallo en la RNM y el otro fue diagnosticado de déficit aislado de GH y no presenta alteraciones en la región hipotálamo hipofisaria. En cuanto al peso al nacimiento sólo 2 pacientes (5,7%) presentaron pesos inferiores a 2500 gr.

Los aspectos relacionados con la evolución de crecimiento en relación al tratamiento con r-hGH en estos pacientes se esquematizan en la tabla 2. En ella podemos observar que son los individuos con déficit hormonal múltiple los que presentan tras el tratamiento una variación más importante en cuanto al SDS de la talla, seguidos de los pacientes con diagnóstico de déficit aislado de GH. Vemos también como en el grupo de las alteraciones de la hormona de crecimiento la ganancia de talla en la disfunción neurosecretora es la menos importante. Resulta interesante también, el hecho de que la talla diana, así como la talla antes de iniciar el tratamiento es muy baja en el grupo al que hemos clasificado como de GH biológicamente inactiva (valores de GH normales con IGF-I reiteradamente disminuidos), con una ganancia posterior al tratamiento expresado en SDS de 1,37. Ob-

TABLA 3. Diagnóstico, RM de la región hipotálamo hipofisaria y gen de de GH en los pacientes reevaluados que continuarán tratamiento con r-hGH

Diagnóstico inicial/Diagnóstico actual	RM	Gen GH
Déficit aislado de GH/Déficit hormonal múltiple	Neurohipófisis ectópica con ausencia de tallo hipofisario	*P1 del intrón 4
Déficit aislado de GH/Déficit aislado de GH	Sin alteraciones	*P1 del intrón 4
Déficit aislado de GH/Déficit hormonal múltiple	Neurohipófisis ectópica situada a nivel del tallo	*P1 del intrón 4 *T3A
Déficit hormonal múltiple/Déficit hormonal múltiple	Neurohipófisis ectópica	*P1 del intrón 4
Déficit aislado de GH/Déficit aislado de GH	Neurohipófisis ectópica con ausencia de tallo hipofisario	*-4 (polimorfismo)

RM: resonancia magnética.

servamos además la escasa mejoría de la talla en el síndrome de Turner.

En cuanto a aspectos de bioquímica hormonal relacionados con el diagnóstico, podemos señalar que en los casos de DHM los picos de GH fueron inferiores a 3 ng/mL. En el déficit aislado de GH, 6 de los 14 individuos estudiados presentaron picos de GH \leq 5 ng/mL, en tres de ellos en la fase de reevaluación se ha realizado RNM de la región hipotálamo hipofisaria encontrando alteraciones a nivel del eje en dos pacientes (neurohipófisis ectópica situada a nivel del tallo y neurohipófisis ectópica con ausencia del tallo hipofisario). En los casos de disfunción neurosecretora el valor promedio en la secreción integrada de GH (12 horas) fue de 2,26 ng/mL \pm 0,42. Los pacientes con diagnóstico de GH biológicamente inactiva presentaron un pico de respuesta en los test de estimulación de GH de 34,9 ng/mL \pm 15,4 e IGF-I reiteradamente bajas con respuesta satisfactoria tras la administración de GH en el test de estimulación de IGF.

Por lo que respecta a la evolución clínica durante el tratamiento:

1. Dos de las niñas diagnosticadas inicialmente de déficit aislado de GH, presentan luego de la menarquia alteraciones en sus respectivos ciclos menstruales, en un principio irregularidad y luego amenorrea, requiriendo tratamiento sustitutivo. Se les realizó RNM cerebral en la que se evidencia en una de las pacientes neurohipófisis ectópica y en la otra neurohipófisis ectópica con ausencia de tallo hipofisario.

2. Dos pacientes presentan cefaleas frecuentes (existen antecedentes de migraña en sus familias).

3. Uno de los pacientes diagnosticado de GH biológicamente inactiva presentó hipotiroidismo hipotalámico-hipofisario.

4. Una de las pacientes con síndrome de Turner presentó un carcinoma papilar de tiroides (tenía antecedentes de múltiples exploraciones radiológicas y de realización de cateterismo cardíaco para corrección de coartación de aorta).

De los 35 pacientes estudiados hasta el momento, hemos reevaluado la situación clínica y hormonal en 15 de

ellos, 9 varones y 6 mujeres, con un promedio de edad 21,8 \pm 2,7 años y la siguiente distribución por lo que respecta al diagnóstico inicial:

1. Déficit aislado de GH: 9.
2. Déficit hormonal múltiple: 1.
3. Disfunción neurosecretora: 1.
4. GH biológicamente inactiva: 4.

La reevaluación hormonal con los test de estimulación de GH (ITT y GHRH + GHRP-6) ha mostrado que 5 de estos pacientes cumplen los criterios bioquímicos de déficit de GH según la guía consenso para el diagnóstico y tratamiento del déficit de GH en adultos⁴¹, uno de ellos diagnosticado de DHM y los otros 4 diagnosticados inicialmente de déficit aislado de GH, aunque dos de ellos, que hemos comentado en el apartado anterior, han presentado durante su evolución algún otro déficit hormonal. Los valores de IGF-I en todos estos casos fueron bajos para su edad (56,03 ng/mL \pm 22,8). Además 4 de ellos presentaron algún tipo de alteración a nivel del eje hipotálamo hipofisario en la RNM (tabla 3).

El análisis molecular del gen GH en estos pacientes (tabla 3) mostró en cuatro de ellos el cambio P1 del intrón 4, que se asocia con una menor secreción de GH⁴², uno de ellos presenta además el cambio +7(A > G) que origina la sustitución de una alanina por una treonina en el codón 3 del exón 1 (T3A), el cual no ha sido descrito previamente y del que desconocemos su implicación clínica. Uno de los casos que mantiene el diagnóstico de déficit aislado de GH sólo presenta el polimorfismo -4 que no se asocia con ninguna anomalía. En el paciente inicialmente diagnosticado de déficit hormonal múltiple se estudiaron además los genes PROP-1 y POU1F-1 sin hallazgos relevantes.

Los pacientes comentados en la tabla 3 son, evidentemente, los que cumplen criterios clínicos para continuar tratamiento con hormona de crecimiento según las actuales guías de consenso para el tratamiento en adultos. Queremos sin embargo comentar algunos otros aspectos:

1. De los 9 pacientes con diagnóstico inicial de DGH, 4 (44,4%) (tabla 3) presentan respuestas en los test esti-

mulación de GH < 3 ng/mL. Ahora bien, si utilizáramos como punto de corte el utilizado en las guías consenso para el diagnóstico y tratamiento del déficit de GH en niños (10 ng/mL) serían 5 (55,5%) los pacientes que persistirían con el déficit de GH.

2. Llama la atención los hallazgos obtenidos hasta el momento en los pacientes diagnosticados en la infancia de GH biológicamente inactiva, ya que el 75%³ mantienen en la reevaluación valores de IGF-I discretamente disminuidos para su edad (promedio: 140 ± 12,7 ng/mL; VN: 182-780 ng/mL). El cuarto paciente de los estudiados hasta ahora con este diagnóstico es el que ha presentado asociado un hipotiroidismo de origen hipotálamo-hipofisario, por lo que recibe tratamiento sustitutivo, y en quien la pruebas realizadas en la reevaluación resultaron normales a pesar de que la RNM mostró la existencia de una neurohipófisis ectópica con ausencia de tallo hipofisario.

Todos estos pacientes en el estudio del gen GH presentan el cambio P1 del intrón 4 que se ha asociado a una menor secreción de GH.

3. Por último, los pacientes con respuesta satisfactoria en los test de estimulación de GH presentaron valores de IGF-I dentro de la normalidad.

Aunque todavía no podemos establecer conclusiones definitivas en relación a este estudio, podemos resaltar algunos hallazgos:

1. Son los pacientes con diagnóstico de DHM los que presentan con el tratamiento con r-hGH una ganancia mayor en cuanto al SDS de la talla, incluso superior a la talla diana, seguidos de los diagnosticados de déficit aislado de GH que alcanzan tallas similares a la esperada genéticamente. Las pacientes con síndrome de Turner y los diagnosticados de disfunción neurosecretora, son los que presentan peores resultados.

2. Un diagnóstico tan discutido como es el de GH biológicamente inactiva ofrece en este estudio, hasta el momento, elementos interesantes para analizar. Observamos que los pacientes que inicialmente fueron tipificados con este diagnóstico continúan presentando en la reevaluación valores bajos de IGF-I con valores de GH normales en los test de estimulación de GH. Además han tenido, en cuanto a la variación entre talla alcanzada (SDS) y la talla inicial (al inicio del tratamiento, expresada en SDS) una ganancia similar al déficit aislado de GH, siendo la talla final superior a la talla diana cuya media, llamativamente, es la más baja de todos los grupos estudiados.

3. Durante la evolución clínica se debe estar alerta ante la posible aparición de otros déficits hormonales.

4. La RNM es un método diagnóstico importante en la evaluación de estos pacientes. Observamos que en aquellos donde la respuesta de los test de estimulación de GH es inferior a 5ng/mL existe una probabilidad mayor de encontrar alguna alteración morfológica a nivel del eje

hipotálamo-hipofisario, lo que coincide con lo observado por otros autores⁴³.

5. Existe hasta ahora concordancia entre los resultados obtenidos en los test de estimulación, los diagnósticos y los valores de IGF-I.

6. En cuanto a los resultados genéticos, los mismos no son concluyentes. Aún cuando resulta interesante el hecho de que la mayoría de los pacientes con déficit de GH y GH biológicamente inactiva presenten el cambio P1 del intrón 4 que se ha asociado con una menor secreción de GH.

7. Según los criterios para valorar el déficit de GH en adultos, 5 (33,3%) de los 15 pacientes reevaluados hasta el momento dentro de este estudio son subsidiarios de continuar tratamiento con hormona de crecimiento.

La motivación final de evaluar a estos pacientes es la de valorar su situación actual y decidir el alta, observación, otras pruebas diagnósticas o continuación del tratamiento y supervisión en una unidad de endocrinología de adultos.

La transición del paciente debe realizarse de manera conjunta entre el especialista pediátrico y el de adultos con la idea no sólo de facilitar una mejor atención clínica, sino para que entre ambos grupos se puedan lograr el establecimiento de las pautas de actuación que se deben seguir en la reevaluación del déficit de GH del niño y del adolescente. Además, el estudio e investigación de las situaciones de hipocrecimiento en esta etapa de la vida, especialmente las debidas a alteraciones en el eje GH-IGF-I, nos ayudará a aclarar muchas de las interrogantes que nos hemos planteado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:901-3.
2. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
3. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature: a report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 1995;127:857-67.
4. American Academy of Pediatrics. Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children. *Pediatrics* 1997;99:122-9.
5. Saggese G, Ranke MB, Saenger P, Rosenfeld RG, Tanaka T, Chaussain JL, Savage MO. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: toward a consensus. *Horm Res* 1998;50:320-40.
6. American Association of Clinical Endocrinologist. Medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children-2003 update. *Endocr Pract* 2003;9:65-76.
7. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: Diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2001;11:137-65.

8. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence-Part 2: Growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:323-41.
9. Price DA, Ranke MB. Final height following growth hormone treatment. En: Ranke MB, Gunnarsson R (eds). *Progress in Growth Hormone Therapy-5 years of KIGS*. Mannheim: J & J Verlag; 1994; p. 129-144.
10. Rikken B, Massa GG, Wit JM. Final height in a large cohort of Dutch patients with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *Horm Res* 1995;43:135-7.
11. Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. *Horm Res* 1997;48:62-71.
12. Tanaka T, Takano K, Igarashi Y. Growth hormone (GH) treatment and puberty in GH-treated GH deficient children. *Clin Pediatr Endocrinol* 1999;8 (supl. 12):37-44.
13. Cutfield WS, Lindberg A, Chatelain P, Price DA, Albertsson-Wikland KA, Wilton P, Ranke MB. Final height following growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency in KIGS. En: Ranke MB, Wilton P, editors. *Growth Hormone Therapy in KIGS-10 years Experience*. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1999; p. 93-109.
14. Burns EC, Tanner JM, Preece MA, Cameron N. Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone. *Eur J Pediatr* 1981;137:155-64.
15. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174-83.
16. Blethen SL, Compton P, Lippe BM, Rosenfeld RG, August GP, Johanson A. Factors predicting the response to growth hormone (GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:574-9.
17. Mueller V, Holpffner W, Kiess W, Keller E. Prediction of height velocity of prepubertal children with growth hormone deficiency in the first year of treatment with recombinant human growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:893-7.
18. Schönau E, Westermann F, Rauch F, Stabrey A, Wassmer G, Sèller E, et al. A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 2001;144:13-20.
19. Kamp GA, Waelkens JJJ, Muinck Keizer-Schrama SMPF de, Delemare-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 2002; 87:215-20.
20. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in man. *N Engl J Med* 1994;331:1056-61.
21. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Quin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689-96.
22. Wickman S, Sipilä I, Dunkel L, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357:1743-8.
23. Tanaka T, Satoh M, Yasunaga T, Horikawa R, Tanae A, Hibi I. GH and GnRH analog treatment in children who enter puberty at short stature. *J Pediatr Endocr Metab* 1997;10:623-8.
24. Toublanc JE, Couprie C, Garnier P, Job JC. The effects of treatment combining an agonist of gonadotropin-releasing hormone with growth hormone in pubertal patients with isolated growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 120:795-9.
25. Saggese G, Cesaretti G, Andreani G, Carlotti C. Combined treatment with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogues in children with isolated growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127:307-12.
26. Tanaka T, Satoh M, Yasunaga T, Horikawa R, Tanae A, Katsumata N, et al. When and how to combine growth hormone with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:85-8.
27. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Casorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomised trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:569-73.
28. Mul D, Wit JM, Øostdijk W, Van den Broeck J. The effect of pubertal delay by GnRH agonist in GH-deficient children on final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4655-6.
29. Yanouski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG, Cutler GB Jr. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med* 2003;348:908-17.
30. Lee MM. Is treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist justified in short adolescents? *N Engl J Med* 2003; 348:942-4.
31. Castro Feijóo L, Barreiro Conde J, Quintero García C, Pérez Gallego JM, García Alonso L, Durán Rivas S, Fernández Prieto R, González Lorenzo G, González Lestón D, Buceta Castiñeiras A, Pombo Arias M. Estudio de la eficacia de la hormona de crecimiento y análogos de gonadotropinas en pacientes afectados de talla baja familiar: Resultados preliminares al tercer año de seguimiento. *An Esp Pediatr* 2001;54:88-9.
32. Castro Feijóo L, Quintero García C, Campbell Cruz J, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Tratamiento con análogos de GnRH y GH en niños con talla baja familiar. *An Esp Pediatr* 2002;56:106-12.
33. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocr Rew* 2001;22:425-50.
34. Fracke U. The Human Genome Project: implications for the Endocrinologist. *J Pediatr Endocr Metab* 2001;14:1395-408.
35. Höppner W. Clinical Impact of Molecular Diagnostic in Endocrinology. *Horm Res* 2002;58(3):7-15.
36. Binder G, Benz MR, Elmlinger M, Pflaum C-D, Strasburger CJ, Ranke M.B. Reduced human growth hormone (hGH) bioactivity without a defect of the GH-1 gene in three patients with rhGH responsive growth failure. *Clin Endocrinol* 1999;51:89-95.
37. Cohen LE, Radovick S. Molecular Basis of Combined Pituitary Hormone Deficiencies. *Endocr Rev* 2002;23(4):431-42.
38. Osorio M, Marui S, Jorge A, Latronico A.C, Lo L, Leite C, Estefan V, Mendonca B, Arnhold I. 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* 2002;87:5076-84.
39. Pombo M, Barreiro J, Peñalva A, Peino R, Dieguez C, Casanueva F. Absence of growth hormone (GH) secretion after the administration of either GH-releasing hormone (GHRH), GH-releasing peptide (GHRP-6), or GHRH plus GHRH-6 in children with neonatal pituitary stalk transection. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3180-4.

40. Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar H, Torres E, Paramo C, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000;356: 1137-42.
41. Invited report of a workshop: Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the growth hormone research society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
42. Hasegawa Y, Fujii K, Yamada M, Igarashi Y, Tachibama K, Tanaka T, et al. Identification of novel human GH1 gene polymorphisms that are associated with growth hormone secretion and height. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 1290-5.
43. Kemp S, Alter C, Dana K, Baptista J, Blwthen S. Use of magnetic resonance imaging in short stature: Data from national cooperative growth study (NCGS) substudy 8. *J Pediatr Endocr Metab* 2002;15:675-9.