

Hipercrecimiento y déficit de hormona del crecimiento tras tratamiento para el craneofaringioma

J.P. López Sigüero, E. García García, M.J. Martínez-Aedo y A. Martínez Valverde

Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 64-66)

Algunos niños continúan creciendo bien o experimentan crecimiento excesivo tras la extirpación de un craneofaringioma, a pesar de tener deficiencias de hormona del crecimiento. Presentamos el caso de una niña diagnosticada a los 4 años de craneofaringioma con extensión supraselar. Tras la intervención presentó hipopituitarismo múltiple. En los 5 años siguientes creció entre 8,4 y 10,6 cm/año. Después la velocidad de crecimiento disminuyó progresivamente hasta 1,2 cm/año, incrementándose de nuevo a 9,3 cm/año tras instaurar tratamiento con hormona del crecimiento.

Palabras clave:

Craneofaringioma. Crecimiento. Déficit de hormona del crecimiento.

EXCESSIVE GROWTH AND GROWTH HORMONE DEFICIENCY AFTER TREATMENT FOR CRANIOPHARYNGIOMA

Some children grow normally or excessively after extirpation of a craniopharyngioma, despite growth hormone deficiency. We report a 4-year-old girl with suprasellar craniopharyngioma. Removal of the tumor resulted in panhypopituitarism. For the next 5 years growth continued at a rate of 8.4-10.6 cm/year and then decreased progressively to 1.2 cm/year. Administration of growth hormone increased growth rate to 9.3 cm/year.

Key words:

Craniopharyngioma. Growth. Growth hormone deficiency.

INTRODUCCIÓN

El hipopituitarismo, que incluye el déficit de hormona del crecimiento (GH), es una complicación probable del tratamiento de los tumores del área selar, siendo el craneofaringioma el más frecuente durante la infancia^{1,2}. En

algunos pacientes con esta lesión se ha constatado un crecimiento normal o incluso excesivo durante meses o años tras el tratamiento, a pesar de valores de GH tras el estímulo y de IGF-I reducidos. Este crecimiento, cuyo mecanismo se desconoce, se ha asociado a extensión supraselar del tumor, ganancia de peso e hiperinsulinemia²⁻⁸.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se presenta el caso de una niña de 4 años que consultó por cuadro de cefalea, somnolencia y vómitos en las semanas previas. Refería escaso crecimiento en los últimos meses no cuantificado. Se diagnosticó de craneofaringioma con extensión supraselar que fue tratado con cirugía (exéresis parcial) y radioterapia intratumoral con Renio 186. Tras la intervención presentó hipopituitarismo múltiple: diabetes insípida central, hipocortisolismo (cortisol plasmático 37,5 ng/ml) e hipotiroidismo secundarios (TSH 1,4 μ U/ml, T4 libre 6,7 pmol/l) y déficit de GH con valores máximos de 2,6 ng/ml tras estímulo con clonidina y de 0,7 ng/ml tras hipoglucemia insulínica, secreción espontánea de esta hormona con valor medio de 0,9 ng/ml y máximo de 1,3 ng/ml y valores de IGF-I siempre menores de 49 ng/ml. Los valores de prolactina fueron de 37 ng/ml.

Durante los 5 primeros años de seguimiento postoperatorio, en tratamiento únicamente con desmopresina, tiroxina y, de forma intermitente, hidrocortisona, la velocidad de crecimiento osciló entre 8,4 y 10,6 cm/año, mejorando la talla desde -1,5 DE al diagnóstico hasta +1,1 DE a los 9 años de edad, y avanzando la edad ósea que se encontraba retrasada. Se apreció también en este período una ganancia ponderal. En la tabla 1 se expone la evolución pondoestatural y de la edad ósea. Al quinto año de seguimiento la insulinemia basal fue normal (5,5 μ U/ml), con cociente insulina/glucosa de 0,05 (no se toleró la sobrecarga oral de glucosa).

Correspondencia: Dr. J.P. López Sigüero. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Avda. Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga.
Recibido en diciembre de 1999.
Aceptado para su publicación en marzo de 2000.

TABLA 1. Evolución pondoestatural

Acontecimiento	EC (años)	VC (cm/año)	Talla (DE)	Cociente EO/EC	Peso (DE)	IMC (DE)
Tratamiento de la lesión	4	?	-1,5	0,5	-1,4	-0,8
Final del hipercrecimiento	9	8,4	+1,1	1,1	+1,2	+1,1
Hipocrecimiento	12	1,2	0,0	0,9	+1,2	+0,8
Tratamiento con GH	12,5	9,3	+0,1	0,9	+1,2	+0,8

VC: velocidad de crecimiento; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; GH: hormona del crecimiento; DE: desviación estándar, y IMC: índice de masa corporal.

En los 3 años siguientes de evolución (sexto a octavo años de postoperatorio), la velocidad de crecimiento disminuyó bruscamente hasta ser de 1,2 cm/año a la edad de 12 años, con retardo de la edad ósea, manteniendo sobrepeso y valores de insulínemia basal de 5,7 μ U/ml. Se indicó entonces tratamiento con GH biosintética a dosis de 0,5 U/kg/semana. Actualmente, tras 6 meses con este tratamiento, la velocidad de crecimiento ha aumentado a 9,3 cm/año, manteniéndose la paciente sin ningún cambio puberal.

DISCUSIÓN

Existen evidencias de hipercrecimiento en situación de deficiencia de GH. Se ha publicado un paciente con este déficit demostrado cuya velocidad de crecimiento se incrementó de forma espontánea a valores supranormales, postulándose la existencia de un factor de crecimiento independiente de GH, ya que el suero de este paciente producía proliferación de precursores de hematíes de un individuo con enanismo de Laron⁹.

Los tumores del área selar producen en muchas ocasiones hipopituitarismo. De ellos, el craneofaringioma es el que con mayor frecuencia lo hace en la infancia. Un 67-90% de pacientes con craneofaringioma presentan déficit de GH preoperatoriamente¹, y un 73-95% posquirugía⁹. Sin embargo, en el postoperatorio de alguno de los pacientes con craneofaringioma y otras lesiones del área selar (entre 7 y 63%) se ha constatado un crecimiento normal o incluso excesivo durante meses o años a pesar de respuestas de GH anormales y valores reducidos de IGF-I, asociándose en estos niños hiperfagia y excesiva ganancia ponderal²⁻⁸. En un estudio prospectivo se ha objetivado una reducción sustancial en el crecimiento entre 1,5 y 6 años tras la cirugía⁵.

En un estudio con 25 niños y jóvenes intervenidos de craneofaringioma todos presentaron déficit de GH. De ellos, cuatro mantuvieron tallas normales entre 6,1 y 10,8 años tras la intervención, existiendo 3 tumores con extensión supraselar. Se encontró una correlación significativa entre la DE de talla y el índice de masa corporal, así como con el área bajo la curva de insulina tras sobrecarga oral de glucosa y los valores de IGF-I y de su proteína transportadora, IGFBP3. Este crecimiento independiente de GH se asocia, por tanto, a lesiones supraselares, obesidad y aumento de la biodisponibili-

dad de la IGF-I, pudiendo estar modulado por la insulina⁴ (la insulina inhibe la producción hepática de IGFBP1 y aumenta así la biodisponibilidad de IGF-I)¹⁰. El hiperinsulinismo y la obesidad son casi exclusivos de pacientes con tumores supraselares, por lo que pueden estar en relación con lesiones hipotalámicas^{4,6,11}. En un trabajo que utiliza resonancia magnética nuclear se demuestra que a mayor daño hipotalámico, mayor ganancia ponderal posquirúrgica¹¹. Sin embargo, la reducción posterior de la velocidad de crecimiento no se acompaña necesariamente de pérdida de peso ni de disminución de la insulínemia^{4,5}.

Otro factor propuesto como responsable de este hipercrecimiento es la prolactina, pues se ha constatado en algunos de estos pacientes hiperprolactinemia moderada. Su significación funcional es dudosa, dada la escasa afinidad de esta hormona por el receptor de la GH. No se ha encontrado correlación entre ella y los parámetros auxológicos o los valores de IGF-I⁴. La presencia de una variante de GH no detectable cursaría con IGF-I y el resto de parámetros dependientes de GH normales³. En la sobrenutrición la GH estaría baja, pero con valores de IGF-I e IGF-BP3 elevados o normales³. Se ha comunicado un caso de sobrecrecimiento en un niño con craneofaringioma antes de la intervención, proponiéndose que el factor responsable sería producido por el tumor¹². En nuestro caso no llegamos a conocer la patogenia del hipercrecimiento, que se ha acompañado de un claro avance de la edad ósea y ganancia ponderal. Las hormonas sexuales no pueden explicar ninguna de las dos etapas de aceleración del crecimiento de esta paciente que, actualmente con 12 años, sigue prepuberal y pronto habrá que evaluar la existencia de un hipogonadismo hipogonadotropo en el contexto de su hipopituitarismo múltiple.

Debe controlarse el crecimiento en los niños tratados de craneofaringioma. El tratamiento con GH en estos pacientes podría ser recomendable por diversos efectos beneficiosos, aun en fase de hipercrecimiento. En un estudio en el que se administró en esta fase durante un año disminuyó el índice de masa corporal y el pliegue cutáneo, mientras que aumentó la masa muscular³. En nuestro caso se inició cuando el déficit de GH tuvo expresividad plena (desaceleración grave de la velocidad de crecimiento y retardo de la edad ósea), produciendo un crecimiento recuperador típico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivarola MA, Mendilaharsu H, Warman M, Belgorosky A, Lorcansky S, Castellano M et al. Endocrine disorders in 66 suprasellar and pineal tumors of patients with prepubertal and pubertal ages. *Horm Res* 1992; 37: 1-6.
2. Sorva R. Children with craniopharyngioma. Early growth failure and rapid postoperative weight gain. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 587-592.
3. Schoenle EJ, Zapf J, Prader A, Torresani T, Werder EA, Zachmann M. Replacement of growth hormone (GH) in normally growing GH-deficient patients operated for craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 374-378.
4. Tiulpakov AN, Mazerkina NA, Brook CGD, Hindmarsh PC, Peterkova VA, Gorelyshev SK. Growth in children with craniopharyngioma following surgery. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 733-738.
5. Blethen SL, Weldon VV. Outcome in children with normal growth following removal of a craniopharyngioma. *Am J Med Sci* 1986; 292: 21-24.
6. Bucher H, Zapf J, Torresani T, Prader A, Froesch ER, Illig R. Insulin-like growth factors 1 and 2, prolactin, and insulin in 19 growth hormone-deficient children with excessive, normal, or decreased longitudinal growth after operation for craniopharyngioma. *N Engl J Med* 1983; 309: 1142-1146.
7. Wit JM, Schuitema-Dijkstra A, Van Buul-Offers S, Opmeer F, Van den Brande JL. Excessive growth in a child with craniopharyngioma and growth hormone deficiency. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 658-661.
8. Kenny FM, Iturzaeta NF, Mintz C, Drash A, Garces LY, Susen A et al. Iatrogenic hypopituitarism in craniopharyngioma: unexplained catch-up growth in three children. *J Pediatr* 1968; 72: 766-775.
9. Geffner ME, Lippe BM, Bersch N, Van Herle A, Kaplan SA, Elders MJ et al. Growth without growth hormone: evidence for a potent circulating human growth factor. *Lancet* 1986; 1: 343-346.
10. Lee PDK, Conover CA, Powell DR. Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 204: 4-29.
11. De Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, Kendall BE, Neville BGR, Stanhope R. Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2734-2737.
12. Holmes LB, Frantz AG, Rabkin MT, Soeldner JS, Crawford JD. Normal growth with subnormal growth-hormone levels. *N Engl J Med* 1968; 279: 559-566.