

Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan: revisión de la bibliografía y recomendaciones de tratamiento

GH therapy in Noonan syndrome: bibliographical review and guidelines

Atilano Carcavilla¹, Larisa Suárez-Ortega², Marta Ramón-Krauel², Begoña Ezquieta Zubicaray³, José Ignacio Labarta Aizpún⁴, Sofía Quinteiro González⁵, Amparo Rodríguez Sánchez⁶, Juan Pedro López Siguero⁷, Isolina Riaño Galán⁸, Isabel González Casado¹

¹Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

²Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

³Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

⁴Endocrinología Pediátrica. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

⁵Endocrinología Pediátrica. Complejo Universitario Insular. Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria

⁶Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

⁷Endocrinología Pediátrica. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

⁸Endocrinología Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Oviedo/Oviéu, Asturias

Resumen

El síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad genética debida a la hiperactivación de la vía de las RAS-MAPquinasas. Una de sus características cardinales es la talla baja proporcionada de inicio postnatal. En las últimas décadas se han publicado múltiples estudios de tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en el SN con resultados discordantes. Los estudios muestran un aumento de la velocidad de crecimiento y una ganancia de talla en el primer año de tratamiento de entre 0,40 y 1,47 desviaciones estándar (DE), que tiende a atenuarse en los siguientes años. No hay

estudios controlados aleatorizados a talla adulta que permitan evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo; sin embargo, los estudios publicados muestran una ganancia de talla adulta de entre 0,6 y 1,8 DE. La edad y la talla al inicio del tratamiento, la edad de inicio puberal, la respuesta al primer año de tratamiento, la duración del tratamiento y la dosis empleada se cuentan entre los principales predictores de buena respuesta al tratamiento. Los estudios de seguimiento postcomercialización no observan un aumento del riesgo de neoplasias, aunque los datos son escasos. Recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha aprobado la indicación del tratamiento con rhGH en pacientes con SN con talla baja; la presente revisión ofrece unas recomendaciones para el tratamiento con rhGH en estos pacientes basada en los datos disponibles en la literatura.

Correspondencia:

Atilano Carcavilla, Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz,
Paseo de la Castellana, 261, 28046, Madrid
E-mail: atarcavilla@gmail.com
E-mail: atilano.carcavilla@salud.madrid.org

Palabras clave: *Hormona de crecimiento, Síndrome de Noonan, Rasopatías, Talla baja, Talla adulta*

Abstract

Noonan syndrome (NS) is a genetic disorder caused by up-regulated RAS-MAPK signaling. One of its main features is proportional postnatal growth failure. In the last decades several studies of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment on NS patients have been published with discordant results. Studies show an increase in growth velocity and a height gain in the first year of treatment from 0.40 to 1.47 standard deviation score (SDS) with a waning of the effect of rhGH therapy over time. No controlled trials reporting adult height are available. Nevertheless, among studies reporting adult height, GH therapy resulted in adult height SDS gain from 0.6 to 1.8. Age, height at treatment initiation, age at pubertal start, response to first year of treatment, treatment duration and dose are important predictors of response. Data on cancer development during rhGH treatment obtained from post-marketing studies give no cause for concern, although they are limited. Recently, the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) approved rhGH treatment in NS patients with short stature; guidelines for treatment with rhGH in these patients based on the review of the literature are discussed.

Key Words: *Growth hormone, Noonan syndrome, Rasopathies, Short stature, Adult height*

Introducción

El síndrome de Noonan (SN, OMIM #163950) es un trastorno genético de herencia autosómica dominante caracterizado por rasgos craneofaciales que confieren un fenotipo facial característico, cardiopatía congénita y talla baja, además de otras manifestaciones clínicas⁽¹⁻⁴⁾.

El hipocrecimiento postnatal proporcionado es una manifestación fenotípica característica del SN⁽⁵⁾. En las últimas décadas se han desarrollado varios estudios de tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) encaminados a la mejoría sintomática de esta manifestación del síndrome, con resultados discordantes. El tratamiento con rhGH para la talla baja en el SN ha sido aprobada en EEUU (2007), en Suiza (2008), en Corea del Sur (2008), en Israel (2011), en Brasil (2016), en Japón (2017) y en Dinamarca (2020). En marzo de 2020 fue aprobado en España por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) mediante un mecanismo de reconocimiento mutuo, tras la aprobación en Dinamarca.

La presente revisión analiza los resultados de los estudios publicados hasta la fecha sobre tratamiento con rhGH en niños con SN así como los factores

predictores de buena respuesta al mismo, y ofrece unas recomendaciones para el tratamiento con rhGH en estos pacientes basada en los datos disponibles en la literatura.

El síndrome de Noonan y la familia de las rasopatías

En las últimas décadas, el conocimiento de la base genética del SN ha permitido desarrollar un marco conceptual más amplio que incluye, además del SN, otros trastornos genéticos descritos en los últimos 50 años, con importante solapamiento clínico con el SN. Se trata del síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (SNLM, OMIM # 151100, anteriormente denominado síndrome LEOPARD), el síndrome cardiofaciocutáneo (CFC, OMIM # 115150), el síndrome de Costello (SC, OMIM # 218040), la Neurofibromatosis tipo 1 (NF1, OMIM # 162200), el síndrome de Legius (SL, OMIM # 611431), y el síndrome de Noonan-like con cabello anágeno suelto (SNCAS, OMIM # 607721). Todas estas entidades se deben igualmente a alteraciones en genes implicados en la vía de señalización de las RAS-MAPKinasas, motivo por el que han sido denominados colectivamente "rasopatías"⁽⁶⁾. A pesar de la aparente simplicidad de este marco, la heterogeneidad de locus y la heterogeneidad alélica hacen esta clasificación más complicada. Cada una de estas rasopatías asocian con más frecuencia cambios en algunos genes (tal es el caso de la asociación entre el síndrome de Costello y las variantes en HRAS), o incluso variantes concretas, tanto en genes habitualmente asociados a otros síndromes (como la variante p.Thr468Met en *PTPN11*, asociada al SNLM), como a genes asociados exclusivamente al síndrome en cuestión (como la variante p.Ser2Gly en *SHOC2*, la única variante establecida como patogénica en este gen, asociada al SNCAS). Sin embargo, la asociación entre las variantes en determinados genes y los fenotipos asociados no es constante, por lo que a día de hoy no se pueden clasificar las rasopatías en función del gen implicado, y todavía prevalece la clasificación tradicional basada en entidades nosológicas.

Crecimiento y desarrollo en el síndrome de Noonan

Crecimiento espontáneo en el síndrome de Noonan

Los niños con SN presentan clásicamente un hipocrecimiento postnatal proporcionado, con un peso y longitud normales al nacer. Sin embargo, en ocasiones se observa un aumento de peso al nacer que se ha atribuido a la existencia de linfedema pe-

riférico ⁽⁷⁾, y algunos autores observan mayor frecuencia de prematuridad y tamaño pequeño para la edad gestacional al nacer ⁽⁸⁾. Los pacientes presentan un deterioro de crecimiento patente durante el primer año, con un crecimiento prepuberal en el percentil 3. La maduración ósea está retrasada en dos años de media ^(9, 10), y es característico el retraso en el inicio de la pubertad con escaso estirón puberal.

La talla adulta se sitúa en promedio alrededor de -2 desviaciones estándar (DE) y un 20-50% de los adultos tienen una talla menor de -2 DE. Se han documentado tallas medias adultas en individuos europeos con SN de 153 cm para mujeres y entre 162,9 y 169,8 cm para hombres ⁽¹¹⁾. Asimismo, la altura adulta media de individuos de Norteamérica es inferior al p3 en el 54,5% de las mujeres (talla menor de 151 cm) y el 38% de los hombres (talla menor de 163,2 cm) ⁽¹²⁾.

En las últimas décadas se han podido establecer elementos de correlación entre genotipo y fenotipo en el patrón de crecimiento. Al nacimiento los pacientes con alteraciones en *RAF1* presentan un deterioro más marcado del crecimiento, mientras que aquellos con mutaciones en *KRAS* a menudo son grandes para la edad gestacional y ocasionalmente macrosómicos. Asimismo, los pacientes con variantes en *SOS1* ^(13, 14) y aquellos con *SNLM* ⁽¹⁵⁾ son más altos que aquellos con mutaciones en *PTPN11*, *RAF1* o *KRAS*.

Se han publicado varias gráficas de crecimiento específicas para pacientes con SN en población norteamericana ⁽¹⁰⁾, europea ⁽¹⁶⁾, brasileña ⁽¹⁷⁾ y japonesa ⁽¹⁸⁾, ninguna de ellas específicas de genotipo.

Fisiopatología del hipocrecimiento en el síndrome de Noonan

A pesar de la frecuencia de la afectación de la talla en el SN, su fisiopatología es todavía desconocida en buena medida. Las alteraciones en los genes de la vía de las RAS-MAPKinasas implicadas en el SN producen característicamente un aumento de la actividad a través de la vía de señalización, cuyo último efector a nivel nuclear es ERK1/2. Se ha propuesto que las alteraciones de crecimiento podrían deberse a una insensibilidad parcial a la hormona de crecimiento (GH) a nivel post-receptor ⁽¹⁹⁾. De hecho, muchos pacientes con SN, en particular aquellos con variantes en *PTPN11*, presentan niveles séricos normales-altos de GH asociados a niveles bajos del factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF1), el mediador biológico de la GH que actúa en distintos tejidos diana, en particular en la placa de crecimiento.

Los modelos murinos reproducen un retraso de crecimiento de inicio postnatal que asocia niveles bajos de IGF1 secundarios a una hiperactivación de ERK1/2 ⁽²⁰⁾. De manera notable, la inhibición específica de la señalización de la vía de las RAS-MAPKinasas produce un incremento en los niveles de IGF1 *in vivo* e *in vitro*, que se asocia a una mejoría considerable del crecimiento ⁽²¹⁾.

Además de estos trastornos hormonales, recientes descubrimientos apuntan a un efecto directo (independiente de IGF1) de la hiperactivación de la vía de las RAS-MAPKinasas en la placa de crecimiento y en el crecimiento longitudinal ⁽⁵⁾. Es conocido que las mutaciones inactivantes en *PTPN11* son la causa de la metacondromatosis, un trastorno que asocia exóstosis múltiple y encondromas; asimismo, la activación prolongada de la vía RAS-MAPK a nivel de la placa de crecimiento se considera la responsable de las anomalías observadas en la acondroplasia. Recientemente se ha observado en el modelo de ratón *Ptpn11*^{D61G/+} un deterioro en la diferenciación de los condrocitos durante el periodo de osificación endocondral que provoca un empeoramiento del crecimiento longitudinal de los huesos. Cabe destacar que el deterioro de la placa de crecimiento fue revertido mediante la inhibición de la vía RAS-MAPK, pero no mediante el tratamiento con IGF1, aunque ambos aliviaran el defecto de crecimiento ⁽²²⁾.

Pubertad

La edad media de inicio de la pubertad se encuentra retrasada en niños con SN en comparación con la población general. Aproximadamente el 35% de los niños inician la pubertad después de los 13,5 años y el 44% de las niñas la inician después de los 13 años ⁽²³⁾. La edad media de la menarquia es de 14,6 ± 1,2 años ⁽⁹⁾.

El estirón puberal suele ser pobre, con un pico de velocidad de crecimiento bajo comparado con la media poblacional. Como consecuencia, la talla se deteriora aún más en términos relativos a partir de los 11 años en las mujeres y los 12 en varones. Dado el retraso madurativo de estos pacientes, los datos disponibles sobre talla adulta deben ser tomados con cautela ⁽¹⁷⁾. Binder y cols. obtuvieron datos de talla en 45 pacientes mayores de 25 años, pertenecientes a la cohorte de 144 pacientes publicada por Ranke en 1988 ⁽¹⁶⁾, y encontraron que la talla era mayor que la documentada como talla adulta en el estudio original (8 cm mayor en varones y 4 cm mayor en mujeres) ⁽²⁴⁾. Sus datos ilustran que algunos varones presentan crecimiento recuperador en la tercera década de la vida, y que las mujeres ganaban espontáneamente 1 DE de talla durante la segunda década de la vida, en relación con un retraso en el inicio puberal.

Manifestaciones nutricionales y alteraciones en la homeostasis energética

Los pacientes con SN pueden presentar durante los primeros dos años de vida fallo de medro con dificultad para ganar peso, tendencia al vómito, reflujo gastroesofágico, y dificultades para la alimentación que en ocasiones requieren alimentación a través de sonda nasogástrica o gastrostomía ⁽¹¹⁾. Más allá de estas dificultades, propias de los primeros años de vida, se ha documentado que los pacientes con rasopatías de todas las edades tienen menor frecuencia de sobrepeso y un índice de masa corporal más bajo que el de la población general, con compromiso no solo de la masa grasa sino también de la masa magra, a pesar de un consumo similar de macronutrientes ⁽²⁵⁾. La caracterización metabólica del modelo murino de SNLM *Ptpn11*^{T468M/+} observó adipogénesis reducida, gasto energético y actividad mitocondrial aumentadas, resistencia a dieta obesogénica, así como aumento de sensibilidad a la insulina ⁽²⁶⁾. En línea con este hallazgo, es conocido que los pacientes con SC presentan igualmente aumento de gasto energético ⁽²⁷⁾. En vista de las extensas implicaciones de la vía de las RAS-MAPKinasas en la homeostasis energética, cabe esperar que lleguen a identificarse otras disfunciones en procesos hormonales o metabólicos en los pacientes con rasopatías, sea de forma natural o intensificadas por los distintos tratamientos empleados ⁽¹⁾.

Tratamiento con rhGH en el síndrome de Noonan

A pesar de las múltiples experiencias de tratamiento con rhGH en el SN publicadas en la literatura no hay ningún ensayo clínico aleatorizado a talla adulta que demuestre una mejoría de la talla adulta con este tratamiento ⁽²⁸⁾. La heterogeneidad en los protocolos de tratamiento (dosis, duración, edad, criterios de inclusión) hacen difícil comparar de manera sistemática el resultado de los distintos ensayos. Hay varias revisiones narrativas publicadas al respecto ^(29,30), y solo una revisión sistemática ⁽²⁸⁾, que descartó la realización de un metaanálisis por lo limitado de los datos a talla adulta.

Los estudios pueden dividirse entre estudios observacionales postcomercialización, en general financiados por programas de seguimiento desarrollados por los laboratorios que comercializan los diversos preparados de rhGH disponibles, y ensayos clínicos, controlados o no, desarrollados de forma prospectiva o retrospectiva en grupos de pacientes seleccionados. Las tablas 1, 2 y 3 pretenden resumir los resultados de los estudios realizados hasta la fecha.

Ganancia de talla:

Resultados a corto plazo (Tabla 1)

La mayoría de estudios disponibles en la literatura provienen de estudios observacionales con un número limitado de pacientes, en la mayoría de casos sin un grupo control. El estudio de McFarlane y cols. ⁽³¹⁾ es el único ensayo clínico con controles sin tratamiento; sin embargo, los autores no especifican el método de aleatorización. La mayoría de los estudios muestran una mejoría de la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento y una ganancia de talla en DE (talla-DE) que oscila desde las 0,2 DE ⁽³²⁾ hasta 1 DE ⁽³³⁾, con un promedio cercano a las 0,5 DE ⁽³⁴⁻⁴²⁾.

Algunos de estos estudios muestran resultados parciales a 2-4 años, con disminución considerable de la mejoría anual. Los pacientes del estudio de McFarlane y cols. ⁽³¹⁾ alcanzaron una talla-DE de $-1,9 \pm 0,9$ DE partiendo de $-2,7 \pm 0,4$ DE, mientras que el grupo control se mantuvo en las $-2,5 \pm 0,8$ DE. En el estudio de Horikawa y cols. ⁽⁴³⁾ los pacientes tratados con $33 \mu\text{g/kg/d}$ aumentaron su talla-DE en 0,85 DE (IC95 0,59 - 1,12) tras 4 años, mientras que aquellos con $66 \mu\text{g/kg/d}$ la aumentaron en 1,84 DE (IC95 1,58 - 2,10).

Estudios a talla adulta (Tabla 2)

Excluyendo los estudios observacionales postcomercialización, hasta la fecha se han publicado 4 estudios a talla adulta, 5 si contamos con la experiencia de 4 pacientes documentada por Municchi y cols. en 1995 ⁽⁴⁴⁾. Ninguno de ellos cuenta con un grupo control, sino que se compara el crecimiento de los pacientes en tratamiento con las referencias clásicas de crecimiento en el SN, en su mayoría procedentes de estudios transversales sin confirmación genética y con escaso número de pacientes. El estudio de Osio y cols. ⁽⁴⁵⁾ siguió a 18 pacientes en tratamiento durante un promedio de 7,5 años y aporta datos de ganancia de talla adulta de $1,8 \pm 1,0$ DE en varones (13 cm) y $1,5 \pm 0,8$ DE en mujeres (9,8 cm). El estudio de Noordam y cols. ⁽⁴⁰⁾ obtuvo una ganancia de talla adulta de 1,3 DE en 29 pacientes, idéntica a la documentada en el más reciente de Malaquias y cols. ⁽⁴²⁾ en 17 pacientes con mutación confirmada en *PTPN11* en 15 de ellos. El estudio de Tamburrino y cols. ⁽⁴⁶⁾ tiene la peculiaridad de estudiar pacientes con rasopatías con déficit documentado de GH, a dosis de déficit clásico de GH, y obtuvo una mejoría de talla-DE de $0,58 \pm 0,87$ DE; los pacientes no tratados de una cohorte total de 33 pacientes no tenían déficit de GH y alcanzaron una talla más alta de manera espontánea.

Tabla 1. Estudios con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan sin alcanzar talla adulta.

Referencia	Estudio genético	Control	N/Perdidos	Duración (años)	Edad inicio (años)	HSDS inicio	Dosis (µg/kg/d)	HSDS 1a	ΔH-SDS 1a	V de C 1a (DE)	Resultados parciales
Thomas 1993 ⁽⁶⁸⁾	No	No	5	2,9	3,9 (2,5-6,0)	-3,3	55	-2,4	0,9	(3,1)	ΔH-SDS en 2,9a: 1,2
Cotterill 1996 ⁽⁶⁴⁾	No	10 pacientes con SN	30/6	1	8,9 ± 0,5 (4,8-13,7)	-3,01 ± 0,1	47	-2,36 ± 0,1	0,64	8,9 ± 0,3 (2,42 ± 0,32)	NO
De Scheep- per 1997 ⁽³⁵⁾	No	17 pacientes con ST	23/0	1	9,4 ± 3 (5,4-14,3)	-2,3 ± 0,7	43	-1,78 ± 0,76	0,53 ± 0,46	8,5 ± 1,5	NO
Soliman 1998 ⁽⁶⁰⁾	No	20 IGHD 15 TBI 6 ST	4	1	10,5 ± 31,8 (2-16)	-2,2 ± 0,6	5	-1,45 ± 0,3	0,75	7,4 ± 0,6	NO
Noordam 2001 ⁽⁶⁶⁾	No	B A sin rhGH B	A: 8 B: 15 C: 14	4 (3er año sin rhGH) 3 3	9,5 ± 2,9 8,3 ± 3,2 10,1 ± 3,7 (5,4-17,5)	-3,2 ± 0,8 -3,4 ± 0,5 -2,9 ± 0,7	43 43 43	-2,2 ± 0,6	A+C: 0,5 ± 0,4 B: 0,5 ± 0,5	ND	ΔH-SDS en 3 a: A: 0,8 ± 7 (n = 7) B: 0,8 ± 5 (n = 10) C: 0,9 ± 9 (n = 6)
McFarlane 2001 ⁽⁶¹⁾	No	8 pacientes con SN	30/7	3	9,3 ± 2,6 (4,5-14,0)	-2,7 ± 0,4	47	-2,2 ± 0,6	0,5	8,4 ± 1,7	HSDS en 3 a: -1,9 (n = 23)
Ogawa 2005 ⁽⁶⁷⁾	No	No	15/4	2	7,5 ± 2,5 (4,5-12,5)	-2,8 ± 0,7	25	-2,4 ± 0,7	0,4	7 ± 1,2	HSDS en 2 a: -2,2 ± 0,5 (n = 11)
Ferreira 2005 ⁽⁶⁸⁾	PTPN11	No	7+ 7-	14	12,9 ± 4 11,7 ± 3 (7,4-16,6)	-3,6 ± 1,0 -3,4 ± 1,0	47	0,30 ± 0,41 0,42 ± 0,43	0,30 ± 0,41 0,42 ± 0,43	6,8 ± 1,5 7,6 ± 1,9	ΔH-SDS en 3 a: 0,76 ± 0,41 (n = 4) 1,74 ± 0,10 (n = 4)
Limal 2006 ⁽⁶⁹⁾	PTPN11	No	25 prepu- beral 10 puberal	2	10,4 ± 3,1 14,7 ± 1,7	-3,3 ± 0,9	Prepuberal: 43 Puberal: 66	-2,8 ± 1,1	0,5	7,9 ± 1,6 (-2,8 ± 1,1) (-2,8 ± 0,9)	HSDS en 2 a: -2,7 ± 1,3 (n = 25)
Choi 2012 ⁽⁶⁵⁾	PTPN11, SOS1, MEK1, KRAS	No	19	1	8,4 ± 2,4 (4,4-13,2)	-2,8 ± 0,8	66	-2 ± 0,9	0,8	8,9 ± 1,6	NO

Lee 2012 ⁽⁶¹⁾	No	No	120 basal 76, 49, 31 y 17 a los 1, 2, 3 y 4 a	4	9,3 ± 3,8 (1,6-16,9)	-2,6 ± 0,7	47	-2,26	0,4	ND	HSDS en 4 a: -1,32 (n = 17)
Lee 2015 ⁽⁶²⁾	No	294 pacientes con ST	30	4	8,39 ± 3,45 (2,38-14,04)	-2,64 ± 0,96	48,85 ± 11,18	ND	0,50 ± 0,03	ND	HSDS en 4 a: -1,48 ± 0,09
Zavras 2015 ⁽⁶²⁾	<i>PTPN11, KRAS</i>	5 pacientes con IGHD	10	5	8,5 ± 3,1	-2,70 ± 0,42	41 (6d)	ND	ND	ND	ΔHSDS en 5 a: 0,29 ± 0,28
Siklar 2016 ⁽⁶⁷⁾	<i>PTPN11</i> : 39	37 pacientes SN	47 con GHD	3	9,8 ± 3,4 (0,08-17,83)	-3,62 ±1,14	35	ND	0,4±0,44	ND	ΔHSDS en 3 a: 0,76 ± 0,41
Jeong 2016 ⁽⁴¹⁾	<i>PTPN11, SOS1, KRAS</i> . Mutación no encontrada: 3	8 pacientes SN	15	3,3 - 6,6	7,97±1,81 (5,7-11,3)	-2,64±0,64	50-75(6d)	-2,13 ± 1,08	ND	8,57 ± 1,49	ΔHSDS en 3 a: 1,1
Jo 2018 ⁽⁶²⁾	<i>PTPN11, RAF1, SOS1</i> , Mutación no encontrada: 11		23	3 a	5,85 ± 2,67 (2-10)	-2,70	50-70 (6d)	-2,11	ND	8,9	ΔHSDS en 3 a: 0,35
Ozono 2018 ⁽⁶³⁾ Horikawa 2020 ⁽⁴³⁾	<i>PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1, BRAF, SHOC2, and RIT1</i>		51/3	4 a	6,57 ± 2,42 6,06 ± 2,25 (3,1-10,8)	-3,24 ± 76 -3,25 ± 0,71	33 (25) 66 (26)	-2,40 -1,78	0,84 1,47	ND	ΔHSDS en 4 a: 0,85 1,84

HSDS 1a: Talla al final del primer año de tratamiento en DE para la población de referencia. ΔH-SDS 1a: Incremento de talla al final del primer año de tratamiento en DE para la población de referencia. V de C 1a: Velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento en cm/año, entre paréntesis en DE para la población de referencia. HSDS: talla en DE para la población de referencia. ΔH-SDS: Incremento de talla en DE para la población de referencia. ST: Síndrome de Turner. TBI: Talla baja idiopática. IGHD: deficiencia idiopática de GH.

Tabla 2. Estudios postcomercialización con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan a talla adulta.

Referencia	Diseño	Estudio genético	Duración (años)	Edad inicio (años)	HSDS inicio	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	ΔHSDS 1a	Edad (años)/ Criterio talla adulta	Talla adulta	Δ talla adulta
Kirk 2001 ⁽⁴⁹⁾	Observacional KIGS	No	5,3	10,2 \pm 3,3	-2,9 \pm 0,7	40 \pm 20	0,4	♂ >17 ♀ >15 VC <2,5 cm/a	(n=10) ♂ 159,9 cm (-2,2 SDS) ♀ 147,2 cm (-2,5 SDS)	3,1 cm (0,8 DE)
Raaijmakers 2008 ⁽⁵⁰⁾	Observacional KIGS	No	7,59	10,17	-3,24	34	0,54	♂ >17 ♀ >15 VC <2 cm/a	(n=24) ND	0,61 DE
Romano 2009 ⁽²³⁾	Observacional NCGS	No	5,6 \pm 2,6	11,6 \pm 3,0	-3,5 \pm 1,0 ♂ -3,2 ♀ -3,8	47	ND	♂: EO \geq 16 ♀: EO \geq 14 (proyectada en el 30%)	(n = 64) ♂ -2,0 SDS ♀ -2,3 SDS media total: -2,1 \pm 1,0 SDS	1,4 DE ♂ 8,9 cm (1,2 DE) ♀ 10,0 cm (1,5 DE)
Ranke 2019 ⁽⁴⁸⁾	Observacional KIGS	No	>3	9,6 (4,6-14,6)	♂ -3,3 ♀ -3,7	37 (24-53)	ND	♂: EO >16 ♀: EO >14 VC <2 cm/a	(n = 140) ♂ -1,3 SDS (n = 74) ♀ -1,3 SDS (n = 66)	♂ 1,2 DE ♀ 1,3 DE

HSDS: talla en DE para la población de referencia. HSDS 1a: talla al final del primer año de tratamiento en DE para la población de referencia. n: número de pacientes evaluados con talla adulta o talla próxima a talla adulta. Δ talla adulta: ganancia media de talla al llegar a talla adulta, calculada como DE para la población de referencia o su equivalente en centímetros. ND: no disponible.

Estudios observacionales postcomercialización (Tabla 3)

Los estudios observacionales se vienen desarrollando desde los años 80, y existe controversia acerca de su validez a la hora de valorar la eficacia del tratamiento. Entre sus ventajas hay que destacar que aportan un gran número de casos, proporcionan información a largo plazo, constituyen una representación de la heterogeneidad en la actuación médica (por ejemplo, en la dosis) y reflejan la situación de la "vida real" (47). Los tamaños muestrales que manejan permiten realizar estudios de regresión múltiple para intentar detectar qué variables ayudan a predecir una mejor respuesta al tratamiento (48), abordaje impracticable en los ensayos clínicos publicados. Entre sus limitaciones hay que destacar que las dosis empleadas, el tiempo de tratamiento, o los controles realizados no siguen un protocolo establecido, sino las costumbres y usos de cada clínico. En general, en estos estudios no hay referencia al tipo de defecto molecular subyacente, ni a las malformaciones asociadas, factores ambos que pueden influir decisivamente en la respuesta al tratamiento. En muchos de ellos, la edad a la que se considera alcanzada la talla adulta es inferior a la deseable, o desconocida.

El primero de los estudios del programa KIGS (*Pfizer International Growth Database*), desarrollado con pacientes de Reino Unido, obtuvo unos resultados decepcionantes con un incremento medio de la talla adulta de 0,8 DE. Se trataba de una cohorte de solo 10 pacientes, tratados durante una media de 5,3 años, y que empezaron el mismo a una edad relativamente tardía (49). El segundo estudio, publicado por Raaijmakers y cols, obtuvo datos de talla adulta en 24 pacientes que habían sido tratados durante una media de 7,59 años, con una ganancia de talla-DE de 0,61 DE (50). El más reciente y amplio de los estudios del programa KIGS, publicado en 2019, describe una cohorte de 140 pacientes tratados hasta una talla próxima a talla adulta (48). Los varones alcanzaron una talla de 163,7 cm (-2,0 DE) y las mujeres de 149,5 cm (-2,5 DE), con un incremento de talla-DE de 1,1 en hombres y 1,3 DE en mujeres, y una duración media de tratamiento de 6,8 y 6,3 años respectivamente.

El estudio observacional del *National Cooperative Growth Study* (NCGS) publicado por Romano y colaboradores en 2009 (23) estudió a 252 pacientes con SN y obtuvo datos de talla próxima a talla adulta de 65. La ganancia media de talla en estos pacientes fue de 1,4 DE, lo que equivale a 8,9 cm en mujeres y 10 cm en varones. Los autores compararon además estos datos con la respuesta al tratamiento en 3007 pacientes con déficit de GH idiopático y 1378 con síndrome de Turner, en los que la

ganancia de talla en desviaciones estándar fue de 1,7 y 1,2 DE respectivamente.

El programa ANSWER (*American Norditropin Studies: Web-Enabled Research*), iniciado en 2002 en EEUU, publicó un primer informe de resultados en 2012 en el que analizó datos de 120 pacientes al inicio del tratamiento, 76 al final del primer año, 49 tras el segundo, 31 al tercero y 17 al cuarto año con una mejoría de -2,65 a -1,32 DE (51). Sólo 7 pacientes fueron seguidos durante los 4 años, obteniéndose en estos una mejoría de 1,27 DE. Tres años después se publicaron los resultados de la combinación del programa ANSWER y el programa *NordiNet International Outcome Study* (IOS), lanzado en 2006 en Europa (52) y los compararon con la respuesta al tratamiento en el síndrome de Turner; en este caso disponían de datos de 27 pacientes desde el primer hasta el cuarto año. El incremento de talla-DE fue de $0,42 \pm 0,06$ DE en el primer año, incrementándose a $1,14 \pm 0,13$ DE al final del cuarto año (frente a $0,50 \pm 0,03$ y $1,03 \pm 0,04$ respectivamente en el síndrome de Turner). En los 4 años de tratamiento se pasó de un 80% de pacientes con talla baja < -2DE a un 23%. Más recientemente se ha publicado un nuevo informe del resultado del programa ANSWER y el Estudio NordinetIOS que reúne datos de efectividad del tratamiento en 266 pacientes, y de seguridad en 412 (53). Los resultados detallados sobre eficacia están pendientes de ser publicados, pero reviste especial interés los datos sobre seguridad en una cohorte tan amplia de pacientes. No parece que haya riesgos destacables, y los efectos secundarios son similares en población europea y estadounidense, a pesar de que la dosis en EEUU es considerablemente más alta.

Factores pronósticos de ganancia de talla

Edad al inicio

El inicio precoz del tratamiento con rhGH en el SN parece relacionarse con una mayor ganancia de talla en estudios tanto a corto plazo como a talla adulta, como se ha demostrado en otras indicaciones (54).

Lee y cols. observaron una correlación negativa entre edad al inicio del tratamiento y ganancia de talla durante el primer y el segundo año de tratamiento (55), y en general mejores resultados a 4 años cuanto menor era la edad de inicio (52). Los estudios más recientes de Ozono y cols. (33), y su extensión a 4 años (43), muestran una mayor ganancia de talla cuando el tratamiento se inicia a una edad más precoz.

Varios estudios a talla adulta muestran que un inicio precoz del tratamiento, y una larga duración del

Tabla 3. Estudios independientes con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan a talla adulta.

Referencia	Diseño	Estudio genético	Duración (años)	Edad inicio (años)	HSDS inicio	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	$\Delta\text{HSDS 1a}$	Edad (años)/ Criterio talla adulta	Talla adulta	Δ talla adulta
Municchi 1995 ⁽⁴⁴⁾	Observacional	No	3,6	13,5	$< p3$, (-1,15 SDSR)	24 el 1º año 38 el 2º y 3º	ND	ND	n = 4 (♀) 149,2 cm	0,6 SDSR
Osio 2005 ⁽⁴⁵⁾	Ensayo clínico no controlado	No	7,5	7,7 8,6	-3,1 \pm 0,5 -2,7 \pm 0,4	33 66	0,8 \pm 0,4	19,5 \pm 1,5 17 \pm 1,4 VC <1 cm/a	(n = 18) ♂ 174,5 \pm 7,8 cm (-0,9 \pm 1,2 SDS) ♀ 157,7 \pm 4,7 cm (-1,6 \pm 0,8 SDS)	♂ 13,0 cm (1,8 \pm 1,0 SDS) ♀ 9,8 cm (1,5 \pm 0,8 SDS)
Noordam 2008 ⁽⁴⁶⁾	Ensayo clínico no controlado	<i>PTPN11</i> (22+) <i>SOS1</i> (1+) <i>BRAF</i> (1+)	6,4	11,0	-2,8	50	0,5	1 año tras suspender GH VC <2 cm/a	n = 29) ♂ 171,3 cm ♀ 151,3 cm media total: -1,5 SDS	1,3 SDS
Tamburrino 2015 ⁽⁴⁶⁾	Estudio longitudinal	Sí (<i>PTPN11</i>)	9,3 \pm 4,0	6,9 \pm 3,6	-2,8 \pm 0,8	35	ND	VC <1 cm/a	-2,2 \pm 0,7 SDS	0,6 SDS
Malaquias 2019 ⁽⁴²⁾	Estudio longitudinal retrospectivo	Sí	5,1 \pm 2,0	11,4 \pm 3,4	-3,4 \pm 0,8	47	0,4 \pm 0,3	VC <1 cm/a	-2,0 \pm 0,7 SDS	1,3 \pm 0,7 SDS

HSDS: talla en DE para la población de referencia. HSDS 1a: talla al final del primer año de tratamiento en DE para la población de referencia. n: número de pacientes evaluados con talla adulta o talla próxima a talla adulta. Δ talla adulta: ganancia media de talla al llegar a talla adulta, calculada como DE para la población de referencia y su equivalente en centímetros. SDSR: talla en DE para referencia específica de SN de Ranke. ND: no disponible.

mismo, se asocian a un mejor resultado^(23, 40, 45). La menor duración del tratamiento, y su inicio a una mayor edad podrían explicar los resultados más modestos de algunos estudios como el de Kirk y cols.⁽⁴⁹⁾, iniciado a una edad media de 10,2 años y con 5,3 años de duración, frente los de Osio y cols.⁽⁴⁵⁾, iniciado a una edad media de 8,1 años y con una duración de 7,5 años. Osio y cols. también observaron que tanto el incremento en talla-DE el primer año como la ganancia de talla-DE hasta el inicio de la pubertad eran mayores cuanto menor era la edad al inicio del tratamiento. Los niños menores de 8 años mostraron una ganancia de talla hasta el inicio de la pubertad ($2 \pm 0,5$ DE) significativamente mayor que aquellos mayores de 8 ($0,9 \pm 0,4$ DE, $p < 0,001$).

La edad de inicio de la pubertad parece ser uno de los factores implicados, de manera que a mayor duración de tratamiento prepuberal con rhGH y mayor talla (talla-DE) en el momento del inicio puberal, mejores resultados de talla adulta^(23, 40). Limal, sin embargo, muestra una ganancia de talla similar a 2 años en pacientes puberales y prepuberales, aunque el escaso número de pacientes en edad puberal del ensayo limita el alcance de esta observación⁽³⁹⁾.

Sexo

No hay datos suficientes para demostrar una diferencia en la respuesta a la rhGH en hombres y mujeres con SN. Mientras que Osio y cols. observaron una mayor ganancia de talla-DE adulta en hombres que en mujeres (1,8 frente a 1,5), Romano y cols.⁽²³⁾ y Ranke y cols.⁽⁴⁸⁾ observaron lo contrario (1,5 frente a 1,2 y 1,3 frente a 1,1 DE respectivamente) en sendos estudios observacionales. Una observación común es que las niñas tienden a ser más bajas que los niños al inicio del tratamiento, lo que podría atribuirse a un sesgo en favor de la selección de varones para el inicio de tratamiento⁽⁵⁶⁾. Llama la atención que esa diferencia usando referencias nacionales desaparece al usarse referencias específicas del SN, lo que podría sugerir que las niñas con SN tienen una afectación más marcada de la talla que los varones, o que las tablas de referencia adolecen del mismo sesgo de inclusión que los estudios observacionales sobre rhGH en el SN⁽⁴⁸⁾.

Atenuación del efecto

La mayoría de los estudios muestran una atenuación de la respuesta al tratamiento a lo largo de los años, como ocurre en otras indicaciones. Los estudios muestran un incremento considerable de la velocidad de crecimiento durante el primer año, que declina progresivamente en los siguientes años⁽³¹⁾.

^{32, 49, 50, 57, 58)}. En el reciente estudio de Horikawa y cols se reproduce esta tendencia a perder efecto, tanto a una dosis de 33 μ g/kg/d como a 66 μ g/kg/d⁽⁴³⁾. Cabe destacar que, en la mayoría de los casos, la velocidad de crecimiento en DE (VC-DE) se mantuvo por encima de 0, y en todo momento superior a la basal. La única excepción a esta tendencia decreciente es el estudio observacional a 4 años de Lee y cols.⁽⁵¹⁾ en el que la menor ganancia de talla-DE se produjo en el primer año. En este estudio la dosis aumentó de 47 μ g/kg/d el primer año a 59 μ g/kg/d el cuarto año de tratamiento, mientras que en la mayoría de los estudios la dosis no sube de un año para el siguiente. De hecho, una posible solución a esta pérdida de efectividad podría ser aumentar la dosis a lo largo del seguimiento, como se ha propuesto en el síndrome de Turner⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, dada la naturaleza observacional del estudio de Lee y cols, la recogida transversal de datos, y el tamaño muestral decreciente a lo largo del seguimiento (120 al inicio del estudio y 17 al final del cuarto año), esta tendencia diferente podría deberse a limitaciones metodológicas. En cualquier caso, la correlación entre la talla adulta y la respuesta al primer año de tratamiento de algunos estudios observacionales sugiere que una respuesta vigorosa inicial predice un buen resultado a largo plazo⁽⁴⁸⁾.

Dosis

Los estudios a talla adulta o cercanos a talla adulta no identifican diferencias en el resultado en función de la dosis empleada. En particular Osio y cols. compararon el efecto del tratamiento a 33 y 66 μ g/kg/d sin observar diferencias en el crecimiento prepuberal ni en los resultados a talla adulta, con lo que los autores consideraban que una dosis de 33 μ g/kg/d es suficiente para obtener buenos resultados. Cabe destacar sin embargo que se trataba de un estudio no aleatorizado y sin enmascaramiento. Más recientemente Horikawa y cols.⁽⁴³⁾ compararon el efecto del tratamiento a 33 y 66 μ g/kg/d en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego a 4 años demostrando una significativa mayor ganancia de talla-DE con la dosis más alta (1,84 DE frente a 0,85 DE). Aunque el estudio no se prolonga hasta talla adulta representa un argumento a favor del uso de dosis más altas en pacientes con respuesta ineficaz, o a favor del aumento gradual de la dosis para evitar la pérdida de efecto mencionada. No obstante, en el grupo de 66 μ g/kg/d hasta 12 pacientes presentaron valores de IGF1 por encima de +2 DE, frente a dos pacientes en el grupo de 33 μ g/kg/d; también en el grupo con mayor dosis se observó un mayor avance de la edad ósea. Si bien el uso de dosis tan elevadas es inusual en nuestro medio, se trata de una dosis no tan infrecuente en EEUU. Las causas para esta diferente práctica de prescripción no están claras y se extienden al resto de indicacio-

nes de rhGH, sin que haya claras diferencias en la frecuencia de efectos secundarios entre ambas pautas de tratamiento ⁽⁵³⁾.

Genotipo

Los estudios orientados a identificar la influencia del genotipo en la respuesta a rhGH clásicamente han comparado la respuesta de pacientes con y sin alteraciones en *PTPN11*. Varios estudios han documentado una peor respuesta a 1-3 años en los pacientes con variantes en *PTPN11* ^(19, 38, 39, 41). Esta observación es consistente con el papel de SHP2 como regulador negativo del receptor de GH, con lo que su activación constitucional conferiría una insensibilidad parcial a la GH. Sin embargo, el estudio de Choi y cols. ⁽⁵⁵⁾ no observó diferencias entre pacientes con y sin mutación en *PTPN11* tras un año a 66 µg/kg/d. Los estudios a talla adulta tampoco han demostrado esas diferencias ⁽⁴⁰⁾, e incluso Malaquias y cols. ⁽⁴²⁾ observaron mejor respuesta en los pacientes con variantes en *PTPN11*. Por un lado, el escaso tamaño muestral y las limitaciones metodológicas de estos estudios hacen difícil extraer conclusiones. Por otra parte, ahora sabemos que en el grupo de pacientes "PTPN11 negativos" hay múltiples causas genéticas diferentes, algunas de ellas con correlación importante con el crecimiento y posiblemente con la respuesta a la rhGH. Recientemente Jo y cols. ⁽³²⁾ intentaron comparar la respuesta al tratamiento entre pacientes con mutaciones en *PTPN11*, *RAF1* y *SOS1* y un grupo de pacientes sin mutaciones en 5 genes (*PTPN11*, *RAF1*, *SOS1*, *BRAF* y *KRAS*), y encontraron que los pacientes sin mutación identificada crecían mejor que cualquiera de los 3 grupos con variantes ⁽³²⁾. De nuevo el inconveniente de usar un grupo sin mutaciones como control es que se desconoce qué se está comparando.

Tamburrino y cols. ⁽⁴⁶⁾ compararon la respuesta al tratamiento en pacientes con SN debido a alteraciones en *PTPN11* y pacientes con SNCAS debido a la variante p.Ser2Gly en *SHOC2*, observando una mejor respuesta en los pacientes con la alteración en *SHOC2* que aquellos con cambios en *PTPN11* ⁽⁴⁶⁾, si bien el tamaño muestral era escaso, los pacientes con alteración en *SHOC2* partían de peor talla y eran más jóvenes, y los autores no especifican la duración del tratamiento en cada grupo.

Estatus del eje somatotropo

Los pacientes con SN tienen con frecuencia bajos niveles de IGF1 y el tratamiento con rhGH tiende a normalizarlos en paralelo a una mejoría de la talla-DE (33, 60). Sin embargo, no se ha demostrado que los niveles de IGF1 sean buenos predictores de la

respuesta al tratamiento ⁽⁶¹⁾. Dos estudios han investigado la respuesta al tratamiento con rhGH en pacientes con SN con diagnóstico de déficit de GH. El estudio de Tamburrino y cols. ⁽⁴⁶⁾ observó que los pacientes deficitarios, tratados con dosis de déficit clásico de GH, obtenían una mejoría de la talla-DE que les situaba en percentiles normales para el SN, pero bajos para las referencias nacionales, lo que sugiere que el déficit de GH no es la única explicación de la talla baja en estos pacientes, y que las dosis de déficit son insuficientes para normalizar la talla en ellos. Zavras y cols. ⁽⁶²⁾ compararon la respuesta al tratamiento con rhGH a 36 µg/kg/d en 5 pacientes con SN con déficit de GH y 5 pacientes con déficit idiopático de GH. Hallaron una leve mejoría de talla-DE en los pacientes con SN, significativamente menor que la observada en pacientes con déficit idiopático de GH.

Datos de seguridad

Tratamiento con rhGH y riesgo oncológico

Los pacientes con SN tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer, que en la actualidad se estima en 8 veces el de la población general ⁽⁶³⁾. Entre las neoplasias descritas se encuentran tanto los gliomas como los tumores disembrionarios neuroepiteliales, la leucemia aguda linfoblástica, el neuroblastoma y el rhabdomioma, así como la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) y síndromes mieloproliferativos parecidos a la LMMJ. Algunas variantes genotípicas se asocian al desarrollo de neoplasias en el SN y requieren una vigilancia estrecha; tal es el caso de la sustitución p.Thr73Ile y las sustituciones en el codón p.Asp61 en *PTPN11*, que se asocian a LMMJ. Aunque de manera menos clara, los cambios p.Glu139Asp y p.Met504Val en *PTPN11* también se han asociado con mayor frecuencia a neoplasias en el SN. También asocian más riesgo de neoplasias la sustitución p.Thr58Ile en *KRAS*, y las variantes en el gen *CBL*, ambas asociadas a una mayor frecuencia de LMMJ ⁽⁶⁴⁾.

Strullu y cols. ⁽⁶⁵⁾ observaron que la frecuencia de LMMJ en estos pacientes puede ser más alta de lo que se pensaba previamente, y de hecho podría ser responsable de algunos casos de mortalidad perinatal sin diagnóstico, si bien el estudio basa sus conclusiones en una muestra de pacientes remitidos para estudio onco-hematológico ⁽⁶⁵⁾. Los pacientes característicamente presentan esta neoplasia hematológica en los primeros 7 meses de vida, a menudo en el periodo neonatal. Cabe destacar que, en su muestra de 22 pacientes supervivientes a una LMMJ, dos desarrollaron una segunda neoplasia.

En la actualidad se considera que el tratamiento con rhGH no aumenta el riesgo de desarrollar neoplasias en pacientes sin factores de riesgo de malignidad. En pacientes con síndromes de predisposición al cáncer, los datos disponibles no permiten concluir si el tratamiento con rhGH aumenta o no el riesgo de desarrollar neoplasias, por lo que se considera que su uso debe considerarse críticamente de manera individualizada, y requiere de un seguimiento apropiado ⁽⁶⁶⁾. A pesar de que hay casos descritos en la literatura ^(45, 67-69), los ensayos clínicos y los estudios postcomercialización no han identificado un aumento de la frecuencia de neoplasias en pacientes con SN tratados con rhGH. Aun así, debe recordarse que no hay estudios a largo plazo específicamente diseñados para evaluar el desarrollo tardío de neoplasias en pacientes con SN tratados con rhGH.

Tratamiento con rhGH y cardiopatía congénita

Los efectos del tratamiento con rhGH en la función y anatomía cardíaca de pacientes con SN han sido evaluados en dos estudios prospectivos específicamente diseñados para este propósito, sin encontrar motivos de preocupación. Cotterill y cols. evaluaron el grosor de la pared ventricular tras un año de tratamiento sin observar empeoramiento, si bien excluyeron a pacientes con grosor ventricular superior a 1 cm ⁽³⁴⁾. Noordam y cols. no encontraron empeoramiento tras 4 años de tratamiento, y su muestra incluyó un paciente con miocardiopatía hipertrófica obstructiva ⁽⁷⁰⁾. Horikawa y cols. no hallaron mayor frecuencia de efectos adversos cardiovasculares en los pacientes con dosis de 66 µg/kg/d frente a aquellos con 33 µg/kg/d tras 4 años de tratamiento, y los efectos adversos identificados (taquicardia, fibrilación auricular, síndrome de Wolf-Parkinson-White y extrasístoles ventriculares) fueron considerados leves y probablemente no relacionados con el tratamiento con rhGH ⁽⁴³⁾.

Los datos obtenidos en ensayos clínicos a largo plazo ^(40, 45) y los estudios postcomercialización ^(23, 48, 50) tampoco identifican un empeoramiento de la función miocárdica atribuible al tratamiento.

Tratamiento con rhGH en otras rasopatías

En la actualidad son escasos los datos de pacientes con rasopatías distintas del SN tratados con rhGH. Tamburrino y cols. ⁽⁴⁶⁾ estudiaron 88 pacientes con rasopatías y diagnosticaron déficit de GH (dos test farmacológicos con pico inferior a 10 ng/mL) en 33 de ellos (25 pacientes con SN, 1 con CFC, y 7 con SNCAS). Estos 33 pacientes recibieron tratamiento con rhGH por una media de 6,76 años, y 16 de ellos alcanzaron talla adulta. Los pa-

cientes con rasopatías distintas del SN venían representados fundamentalmente por los pacientes con SNCAS por el cambio p.Ser2Gly en *SHOC2*, y como se ha comentado la ganancia de talla-DE fue mayor en los pacientes con SNCAS que en los pacientes con SN por alteraciones en *PTPN11*. Este subgrupo de rasopatías, relacionado con alteraciones en *SHOC2* y *PPP1CB*, reviste especial interés porque en ellos es particularmente frecuente el retraso del crecimiento y se ha documentado con frecuencia déficit de GH ^(71, 72), así como un componente de insensibilidad a la GH ⁽⁷³⁾. Aparte de la experiencia de Tamburrino, hay casos documentados de buena respuesta a la rhGH en pacientes con SNCAS ^(73, 74). Cabe entonces preguntarse si de cara a la indicación de tratamiento con rhGH los pacientes con SNCAS deben considerarse pacientes con una rasopatía distinta del SN, o pacientes con SN por una alteración en *SHOC2* o *PPP1CB*. En el caso de los pacientes con SNCAS y aquellos con SNLM, variantes del SN en ocasiones indistinguibles del SN antes de la llegada de los estudios genotípicos, esta cuestión resulta particularmente pertinente.

No hay estudios del impacto de la rhGH en pacientes con CFC, y la única indicación aprobada en este grupo de pacientes es el déficit de GH ⁽⁷⁵⁾. Por último, los pacientes con SC por alteraciones en *HRAS*, en los que también se han descrito casos de déficit de GH ^(76, 77), representan un tipo de rasopatía con un elevado riesgo de cáncer (hasta un 17%) y con elevada frecuencia de miocardiopatía hipertrófica ⁽⁷⁸⁾. En ellos el tratamiento con rhGH debe ser considerado con especial cautela, como ilustran los casos descritos de neoplasias y empeoramiento de miocardiopatía hipertrófica en pacientes tratados con rhGH ^(79, 80).

Recomendaciones para el tratamiento con rhGH en el síndrome de Noonan

Elaborar una guía para el tratamiento con rhGH en el SN exige en cualquier caso recordar que los datos disponibles son escasos y en ocasiones contradictorios, y las conclusiones que se pueden extraer a día de hoy son susceptibles de ser revisadas y mejoradas conforme se desarrollen nuevos estudios. En ese sentido cabe destacar que a medida que se publiquen cohortes más numerosas y mejor documentadas los elementos de correlación entre genotipo y fenotipo que actualmente asumimos pueden modificarse o incluso rectificarse, de la misma forma que pueden emerger correlaciones nuevas. De manera genérica, los datos disponibles en la literatura médica hacen razonable atender las siguientes recomendaciones:

En los pacientes con SN el tratamiento con rhGH debe ser considerado de manera individual y con una actitud crítica.

Edad: Es aconsejable el inicio precoz del tratamiento para obtener mejores resultados. Sin embargo, la frecuencia de déficits nutricionales durante los dos primeros años de vida y el riesgo aumentado de síndromes mielodisplásicos hacen aconsejable diferir su inicio hasta los 3-4 años de edad.

Talla: No todos los pacientes con SN tienen talla baja, ni la van a tener como adultos. Se ha documentado una recuperación estatural espontánea de hasta 1 DE en relación con retraso puberal. Los ensayos clínicos publicados incluyen pacientes con tallas menores de -2 DE, aunque hay datos que sugieren una mejor respuesta cuanto menor es la talla al inicio del tratamiento.

Patología asociada: La miocardiopatía hipertrófica no debe ser considerada una contraindicación absoluta del tratamiento, si bien hay pocos datos de pacientes afectados sometidos a tratamiento y de iniciarse es aconsejable un seguimiento estrecho. En los pacientes con antecedentes de neoplasias, así como aquellos con variantes de alto riesgo (p. Thr73Ile y las sustituciones en el codón p.Asp61 en *PTPN11*, p. Thr58Ile en *KRAS*, y las variantes en el gen *CBL*) la indicación de iniciar tratamiento debe ser evaluada con especial cuidado, y de iniciarse tratamiento es recomendable un seguimiento estrecho. La escoliosis requerirá seguimiento cercano porque podría empeorar durante el tratamiento. La situación nutricional debe ser abordada y las deficiencias calóricas resueltas antes de iniciar un tratamiento.

Dosis: La dosis recomendada de inicio es de 33 µg/kg/d, pero si la respuesta no es apropiada podrá incrementarse hasta un máximo de 66 µg/kg/d, con especial atención a los niveles de IGF1, el metabolismo hidrocarbonado y otros datos de efectos adversos del tratamiento. Probablemente en la tradición de prescripción de nuestro medio es prudente no sobrepasar la dosis de 50 µg/kg/d, si bien la dosis deberá individualizarse según la respuesta, los valores de IGF1, y la dosis total. Si la respuesta no es adecuada tras 1-2 años de tratamiento a pesar de usar dosis elevadas, buen cumplimiento del tratamiento y ausencia de comorbilidad se deberá considerar suspenderlo, dado que la respuesta empeora con el tiempo de tratamiento.

Genotipo: El estudio genotípico con paneles con todos los genes implicados hasta el momento sigue sin encontrar una causa para cerca del 20-30% de los pacientes con SN. Para concluir que un paciente tiene estudio genético negativo sería deseable que se hubieran descartado alteraciones en todos los genes descritos hasta la fecha. Los pacientes con diagnóstico clínico confirmado con estudio genético negativo deberían ser también candidatos para recibir tratamiento, aunque en esos casos se-

ría deseable disponer de la evaluación por parte de un experto clínico con experiencia en rasopatías y mantener una actitud crítica y atenta a lo largo del seguimiento.

Conclusiones

La aprobación del tratamiento con rhGH en el paciente con SN con problemas de crecimiento por parte de las agencias reguladoras europea y española abre una nueva etapa en el abordaje sintomático de estos pacientes. Si bien los datos disponibles en la literatura sugieren una ganancia significativa de talla adulta con el tratamiento, no debe olvidarse que hasta la fecha no hay ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones metodológicas que demuestren la eficacia del mismo. Los datos de seguridad obtenidos en los estudios postcomercialización son tranquilizadores, aunque no se dispone de estudios controlados a largo plazo que evalúen la seguridad del tratamiento. Por todo ello, el tratamiento con rhGH en el SN debería ser considerado en cada paciente de modo individual, y con una actitud atenta y vigilante mientras el mismo se mantenga.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

1. Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocr Rev.* 2018;39(5):676-700.
2. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet.* 2013;381(9863):333-42.
3. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 126(4):746-59.
4. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, et al. [Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options]. *An Pe-*

- diatr (Barc). 2020. Published online May 31, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.008>.
5. Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(1):67-73.
 6. Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19(3):230-6.
 7. Miller M, Motulsky AC. Noonan syndrome in an adult family presenting with chronic lymphedema. *Am J Med.* 1978;65(2):379-83.
 8. Cessans C, Ehlinger V, Arnaud C, et al. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(5):641-50.
 9. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 1992;67(2):178-83.
 10. Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet.* 1986;30(3):150-3.
 11. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Paton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Child.* 2007;92(2):128-32.
 12. Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(1):68-71.
 13. Zenker M, Horn D, Wiczorek D, et al. SOS1 is the second most common Noonan gene but plays no major role in cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Med Genet.* 2007;44(10):651-6. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.051276>. Epub 2007 Jun 23.
 14. Ko JM, Kim JM, Kim GH, Yoo HW. PTPN11, SOS1, KRAS, and RAF1 gene analysis, and genotype-phenotype correlation in Korean patients with Noonan syndrome. *J Hum Genet.* 2008;53(11-12):999-1006.
 15. Carcavilla A, Santomé JL, Pinto I, et al. LEOPARD syndrome: a variant of Noonan syndrome strongly associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2013;66(5):350-6.
 16. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr.* 1988;148(3):220-7.
 17. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(11):2700-6.
 18. Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, et al. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res.* 2016;79(4):543-8.
 19. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5377-81.
 20. De Rocca Serra-Nédélec A, Edouard T, Tréguer K, et al. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants inhibit insulin-like growth factor 1 release via growth hormone-induced ERK hyperactivation, which contributes to short stature. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(11):4257-62.
 21. Nakamura T, Gulick J, Pratt R, Robbins J. Noonan syndrome is associated with enhanced pERK activity, the repression of which can prevent craniofacial malformations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(36):15436-41.
 22. Tajan M, Pernin-Grandjean J, Beton N, et al. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants impair ERK-dependent chondrocyte differentiation during endochondral bone growth. *Hum Mol Genet.* 2018;27(13):2276-89.
 23. Romano AA, Dana K, Bakker B, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2338-44.
 24. Binder G, Grathwol S, von Loeper K, et al. Health and quality of life in adults with Noonan syndrome. *J Pediatr.* 2012;161(3):501-5.e1.
 25. da Silva FM, Jorge AA, Malaquias A, et al. Nutritional aspects of Noonan syndrome and Noonan-related disorders. *Am J Med Genet A.* 2016;170(6):1525-31.
 26. Tajan M, Batut A, Cadoudal T, et al. LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutation confers leanness and protection from diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(42):E4494-503.

27. Leoni C, Onesimo R, Giorgio V, et al. Understanding Growth Failure in Costello Syndrome: Increased Resting Energy Expenditure. *J Pediatr*. 2016;170:322-4.
28. Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S. The impact of growth hormone therapy on adult height in Noonan syndrome: a systematic review. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):167-76.
29. Carcavilla A, López-Siguero JP, Ezquieta B. Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan. *Rev Esp Endocrinol Pediátrica*. 2014;5(1):12-28. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014>.
30. Noonan JA, Kappelgaard A-M. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: a review of the evidence. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):157-66.
31. MacFarlane CE, Brown DC, Johnston LB, et al. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1953-6.
32. Jo KJ, Kim YM, Yoon JY, et al. Comparison of effectiveness of growth hormone therapy according to disease-causing genes in children with Noonan syndrome. *Korean J Pediatr*. 2019;62(7):274-80.
33. Ozono K, Ogata T, Horikawa R, et al. Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatotropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2018;65(2):159-74.
34. Cotterill AM, McKenna WJ, Brady AF, et al. The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(6):2291-7.
35. De Schepper J, Otten BJ, François I, et al. Growth hormone therapy in pre-pubertal children with Noonan syndrome: first year growth response and comparison with Turner syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1997;86(9):943-6.
36. Noordam C, Van der Burgt I, Sengers RC, Delemarre-van de Waal HA, Otten BJ. Growth hormone treatment in children with Noonan's syndrome: four year results of a partly controlled trial. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2001;90(8):889-94.
37. Ogawa M, Moriya N, Ikeda H, et al. Clinical evaluation of recombinant human growth hormone in Noonan syndrome. *Endocr J*. 2004;51(1):61-8. . doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.51.61>.
38. Ferreira LV, Souza SA, Arnhold IJ, Mendonca BB, Jorge AA. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5156-60.
39. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):300-6.
40. Noordam C, Peer PGM, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):203-8.
41. Jeong I, Kang E, Cho JH, et al. Long-term efficacy of recombinant human growth hormone therapy in short-statured patients with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(1):26-30.
42. Malaquias AC, Noronha RM, Souza TTO, et al. Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height in Patients with PTPN11 Mutations Related to Noonan Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(4):252-61.
43. Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, et al. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatotropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. Published online April 9, 2020.
44. Municchi G, Pasquino AM, Pucarelli I, Cianfarani S, Passeri F. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: report of four cases who reached final height. *Horm Res*. 1995;44(4):164-7.
45. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2005;94(9):1232-7.
46. Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, et al. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: Patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(11):2786-94.

47. Ranke MB. Noonan syndrome: growth to growth hormone - the experience of observational studies. *Horm Res.* 2009;72 Suppl 2:36-40.
48. Ranke MB, Lindberg A, Carlsson M, Camacho-Hübner C, Rooman R. Treatment with Growth Hormone in Noonan Syndrome Observed during 25 Years of KIGS: Near Adult Height and Outcome Prediction. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(1):46-55.
49. Kirk JM, Betts PR, Butler GE, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Child.* 2001;84(5):440-3.
50. Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, et al. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(3):267-73.
51. Lee PA, Ross J, Germak JA, Gut R. Effect of 4 years of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome in the American Norditropin Studies: Web-Enabled Research (ANSWER) Program® registry. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;2012(1):15.
52. Lee PA, Ross JL, Pedersen BT, Kotnik P, Germak JA, Christesen HT. Noonan syndrome and Turner syndrome patients respond similarly to 4 years' growth-hormone therapy: longitudinal analysis of growth-hormone-naïve patients enrolled in the NordiNet® International Outcome Study and the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015(1):17.
53. Sävendahl L, Polak M, Backeljauw P, et al. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet® IOS and ANSWER Program. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(10):4730-42.
54. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1936-41.
55. Choi JH, Lee BH, Jung CW, et al. Response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: correlation with or without PTPN11 gene mutation. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(6):388-93.
56. Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hübner C, Dunger DB, Geffner ME. Baseline Characteristics and Gender Differences in Prepubertal Children Treated with Growth Hormone in Europe, USA, and Japan: 25 Years' KIGS® Experience (1987-2012) and Review. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(1):30-41.
57. Şıklar Z, Genens M, Poyrazoğlu Ş, et al. The Growth Characteristics of Patients with Noonan Syndrome: Results of Three Years of Growth Hormone Treatment: A Nationwide Multicenter Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(3):305-12.
58. Thomas BC, Stanhope R. Long-term treatment with growth hormone in Noonan's syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1993;82(10):853-5.
59. van Teunenbroek A, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Yearly stepwise increments of the growth hormone dose results in a better growth response after four years in girls with Turner syndrome. Dutch Working Group on Growth Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):4013-21.
60. Soliman AT, Rajab A, el Zalabany M, alSalmi I, Fattah MA. Defective growth hormone (GH) secretion and short-term treatment in Noonan syndrome. *Indian J Pediatr.* 1998;65(5):741-9.
61. Noordam C, van der Burgt I, Sweep CG, Delemarre-van de Waal HA, Sengers RC, Otten BJ. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(1):53-9.
62. Zavras N, Meazza C, Pilotta A, et al. Five-year response to growth hormone in children with Noonan syndrome and growth hormone deficiency. *Ital J Pediatr.* 2015;41:71.
63. Kratz CP, Franke L, Peters H, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1392-7.
64. Villani A, Greer M-LC, Kalish JM, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2017;23(12):e83-e90.
65. Strullu M, Caye A, Lachenaud J, et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet.* 2014;51(10):689-97.
66. Raman S, Grimberg A, Waguespack SG, et al. Risk of Neoplasia in Pediatric Patients Receiving Growth Hormone Therapy--A Report From

- the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2192-203.
67. McWilliams GD, SantaCruz K, Hart B, Clericuzio C. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy. *Am J Med Genet A.* 2016;170A(1):195-201.
68. Bangalore Krishna K, Pagan P, Escobar O, Popovic J. Occurrence of Cranial Neoplasms in Pediatric Patients with Noonan Syndrome Receiving Growth Hormone: Is Screening with Brain MRI prior to Initiation of Growth Hormone Indicated? *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):423-6.
69. Jacquinet A, Bonnard A, Capri Y, et al. Oligoastrocytoma in LZTR1-related Noonan syndrome. *Eur J Med Genet.* 2020;63(1):103617.
70. Noordam C, Draaisma JM, van den Nieuwenhof J, van der Burgt I, Otten BJ, Daniels O. Effects of growth hormone treatment on left ventricular dimensions in children with Noonan's syndrome. *Horm Res.* 2001;56(3-4):110-3.
71. Mazzanti L, Cacciari E, Cicognani A, Bergamaschi R, Scarano E, Forabosco A. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: a new syndrome? *Am J Med Genet A.* 2003;118A(3):279-86.
72. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet.* 2009;41(9):1022-6.
73. Takasawa K, Takishima S, Morioka C, et al. Improved growth velocity of a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair (NS/LAH) without growth hormone deficiency by low-dose growth hormone therapy. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(10):2425-9.
74. Mazzanti L, Tamburrino F, Scarano E, et al. GH Therapy and first final height data in Noonan-like syndrome with loose anagen hair (Mazzanti syndrome). *Am J Med Genet A.* 2013;161A(11):2756-61.
75. Pierpont MEM, Magoulas PL, Adi S, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 2014;134(4):e1149-62.
76. Stein RI, Legault L, Daneman D, Weksberg R, Hamilton J. Growth hormone deficiency in Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004;129A(2):166-70.
77. Legault L, Gagnon C, Lapointe N. Growth hormone deficiency in Costello syndrome: a possible explanation for the short stature. *J Pediatr.* 2001;138(1):151-2.
78. Kerr B. The Clinical Phenotype of Costello Syndrome. In: Zenker M, ed. *Noonan Syndrome and Related Disorders. A Matter of Deregulated Ras Signaling. Monographs in human genetics.* Karger; 2009:83-93.
79. Kobayashi D, Cook AL, Williams DA. Progressively worsening hypertrophic cardiomyopathy in a child with newly diagnosed Costello syndrome while receiving growth hormone therapy. *Cardiol Young.* 2010;20(4):459-61.
80. Kerr B, Einaudi MA, Clayton P, et al. Is growth hormone treatment beneficial or harmful in Costello syndrome? *J Med Genet.* 2003;40(6):e74.