

AVANCES EN CRECIMIENTO

Controversias en el diagnóstico y tratamiento del déficit de GH en la adolescencia

Controversies in the diagnosis and treatment of GH deficiency in adolescence

Fernando Cassorla

Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Programa Endocrinología Pediátrica, Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Santiago (Chile)

Introducción

El crecimiento acelerado o estirón puberal está causado por los efectos combinados de GH e IGF-1, actuando en conjunto con los esteroides sexuales. Durante la pubertad, concentraciones crecientes de gonadotropinas estimulan la secreción de andrógenos y estrógenos por las gónadas, los que estimulan la secreción de GH por la glándula pituitaria, en parte debido a la conversión de andrógenos a estrógenos por la aromatasas. Sin embargo, se ha documentado que las concentraciones basales de GH van aumentando durante las etapas finales de la niñez, especialmente en las niñas, que además aumentan su velocidad de crecimiento poco antes de iniciar su pubertad ⁽¹⁾. Este incremento en los niveles de GH parece estar relacionado con el aumento en las concentraciones de estradiol, que se observa poco antes del inicio de la pubertad en las niñas ⁽²⁾. Es importante destacar que el estirón puberal ocurre más precozmente en las niñas, cuando las concentraciones de estradiol son relativamente bajas, mientras que este proceso ocurre más tardíamente en los varones, cuando las concentraciones de andrógenos son relativamente altas.

Nuestro grupo ha estudiado los efectos de diferentes concentraciones de esteroides sexuales sobre la vía de señalización intracelular para GH, y ha documentado que la transmisión de señal en esta vía se amplifica en presencia de concentraciones más bien bajas de estradiol y concentraciones más bien altas de testosterona ⁽³⁾ (Figura 1). Estos estudios demostraron que la vía GH/JAK2/STAT5 en células HEPG2 es modulada por concentraciones finamente reguladas de andrógenos y estrógenos. Es decir los esteroides sexuales no sólo estimulan la secreción de GH por la glándula pituitaria, sino que también parecen amplificar la vía de señalización intracelular para GH,

efecto que depende de su concentración en el medio. Este proceso ocurre durante la pubertad, período que está caracterizado por un significativo aumento en la velocidad de crecimiento.

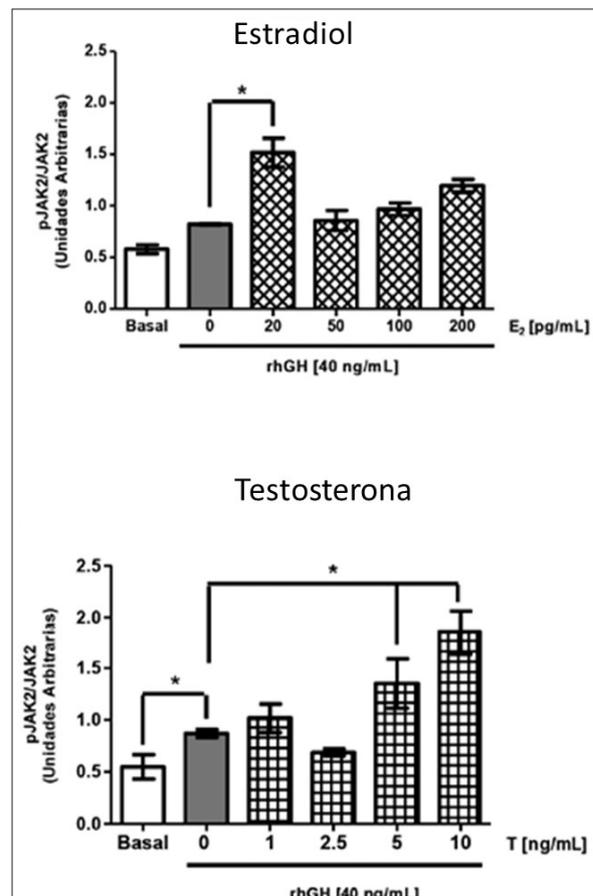


Figura 1. Efecto de la preincubación con estradiol o testosterona y hormona de crecimiento sobre la vía transduccional de GH ⁽³⁾.

El aumento en los niveles circulantes de GH y la amplificación de la señal intracelular para GH tiene como resultado estimular la producción de IGF-1 en diversos tejidos del organismo, los que alcanzan concentraciones máximas durante la pubertad, fenómeno que se observa algo más precozmente en las niñas que en los varones. Además, existe un aumento de menor magnitud en los niveles circulantes de IGFBP-3 durante esta etapa de la vida, modificando la relación molar entre IGF-1 e IGFBP-3 y la relación entre la fracción libre y conjugada de IGF-1⁽⁴⁾. El resultado final de este proceso es que aumenta la fracción libre de IGF-1 durante la pubertad, lo que estimula el crecimiento. Por lo tanto, todas estas hormonas actúan en forma muy coordinada, desempeñando un rol finamente regulado, que tiene por objeto aumentar la velocidad de crecimiento durante la pubertad.

Diagnóstico del déficit de GH durante la adolescencia

La secreción de GH por la glándula pituitaria no exhibe un patrón bimodal que discrimine claramente a los niños con talla baja que exhiben un eje somatotrófico normal, de aquellos con deficiencia de GH. En efecto, existe un patrón continuo en los niveles circulantes de GH entre estos grupos de pacientes, lo que dificulta la tarea de definir puntos de corte para establecer el diagnóstico de deficiencia de GH⁽⁵⁾. Debido a que la secreción de GH por la glándula pituitaria es pulsátil, las concentraciones basales de esta hormona no permiten confirmar el diagnóstico de déficit de GH, excepto durante el período neonatal. Por este motivo, se utilizan una variedad de pruebas de estímulo para medir esta hormona, pero no existe ninguna prueba que constituya un “patrón de oro” para confirmar con certeza este diagnóstico.

Por otro lado, las pruebas de estímulo adolecen de problemas de variabilidad y reproducibilidad aún en el mismo paciente, así como de homologación dependiendo de las técnicas usadas para medir la GH, lo que puede hacer más difícil la interpretación de sus resultados⁽⁶⁾. Para complicar aún más esta situación, recientemente se han descrito una serie de alteraciones sutiles en la función del eje somatotrófico y de la placa de crecimiento epifisiaria, que deben ser investigadas con acuciosidad en ciertos pacientes con talla baja, ya que pueden responder muy bien al tratamiento con GH, lo que dificulta su diagnóstico⁽⁷⁻¹¹⁾.

Los problemas que enfrentamos para establecer este diagnóstico se acentúan durante la pubertad, ya que como mencionamos los esteroides sexuales, especialmente los estrógenos, estimulan la secreción de GH por la glándula pituitaria. Esto significa que las concentraciones circulantes de GH no son comparables entre las etapas iniciales y las etapas tardías de la pubertad en niños normales. Por este motivo, algunos investigadores han sugerido que los puntos de

corte para establecer el diagnóstico del déficit de GH debieran ser distintos dependiendo de la etapa de desarrollo puberal del paciente⁽¹²⁾. Otros han propuesto que se deben administrar esteroides sexuales exógenos (“priming”) con el objeto de intentar homologar en forma transitoria el medio hormonal interno del paciente prepuberal, a un paciente con desarrollo puberal intermedio. Sin embargo, persiste el problema de establecer puntos de corte que sean universalmente aceptados para confirmar el diagnóstico de un déficit de GH. Como consecuencia, los puntos de corte que se han propuesto son relativamente arbitrarios y son variables dependiendo de la técnica utilizada para medir esta hormona.

Para complicar aún más esta situación, se ha documentado que el estado nutricional del paciente tiene un efecto sobre la secreción de GH por la glándula pituitaria. Existe evidencia que los pacientes con obesidad, pero aún aquellos sólo con sobrepeso, exhiben una menor respuesta a las pruebas de estímulo con GH⁽¹³⁾. Por lo tanto, un adolescente con retraso puberal y sobrepeso tiene altas posibilidades de exhibir una pobre respuesta a las pruebas de estímulo para GH y ser considerado como candidato al tratamiento con esta hormona. La literatura ofrece numerosos ejemplos de pacientes que han sido catalogados como portadores de un déficit de GH durante la etapa peripuberal, pero que posteriormente exhiben una función somatotrófica normal, a medida que avanza su desarrollo puberal⁽¹⁴⁾.

En base a los antecedentes previamente descritos, se ha propuesto el uso de otros marcadores hormonales para establecer el diagnóstico del déficit de GH. Los factores de crecimiento insulino-símiles representan un importante aporte en este sentido, pero tampoco constituyen un “patrón de oro” para establecer este diagnóstico. Los niveles de IGF-1 van aumentando durante la pubertad, por lo que los valores observados en un paciente con talla baja deben ser comparados con aquellos observados en una población normal con el mismo desarrollo puberal⁽¹⁵⁾. Además, es muy importante considerar la metodología utilizada para medir esta hormona, ya que los valores pueden ser distintos dependiendo de la técnica utilizada⁽¹⁶⁾. Por otro lado, cabe mencionar que se pueden observar concentraciones reducidas de IGF-1 en una variedad de otras situaciones clínicas como la subnutrición, el hipotiroidismo, las enfermedades hepáticas y la diabetes, por lo que los niveles circulantes de esta hormona se deben interpretar con mucha cautela en los pacientes con patología subyacente. También es importante mencionar que la IGFBP-3 es menos dependiente del estado nutricional del paciente, pero este marcador hormonal tiene menor sensibilidad para establecer el diagnóstico del déficit de GH.

Cabe destacar que en los pacientes con un déficit confirmado de GH puede ser útil realizar un estudio de

neuroimágenes, que puede documentar la presencia de una alteración en el sistema nervioso central. Esta situación se puede observar con mayor frecuencia en los pacientes que exhiben una deficiencia combinada de varias hormonas pituitarias, en cuyo caso puede ser útil realizar también un estudio genético-molecular para investigar la presencia de mutaciones en algún factor de transcripción pituitario. Sin embargo, estos estudios se pueden considerar como de “tercera línea” y pueden tener utilidad para pacientes con un déficit severo de GH, que ha sido confirmado a través de los estudios hormonales previamente descritos.

Tratamiento para el déficit de GH durante la adolescencia

Considerando la fina sintonía de una serie de hormonas que estimulan el crecimiento durante la pubertad, no debiera sorprender que los pacientes con déficit de GH que son tratados con esta hormona pueden exhibir un crecimiento puberal de menor magnitud que los adolescentes normales. Este efecto puede estar relacionado con el uso de dosis insuficientes de GH durante este período, o con una pobre adherencia al tratamiento. El tema de la adherencia al tratamiento con GH durante la pubertad es particularmente relevante, ya que en esta etapa de la vida puede ser difícil cumplir rigurosamente con el plan terapéutico recomendado. Existe evidencia que la adherencia al tratamiento con GH puede ser pobre, particularmente durante la pubertad, cuando es más necesario ^(17,18). En estos casos, el uso de dispositivos automáticos que van registrando la administración diaria de la hormona puede ser de cierta utilidad para mejorar la adherencia. Por otro lado, el desarrollo de formulaciones de GH de larga duración que sólo requieren ser administradas una vez a la semana, podrían ser útiles para mejorar la adherencia al tratamiento ^(19,20).

Además, en pacientes puberales con déficit combinado de GH y gonadotropinas, se deben utilizar dosis crecientes de esteroides sexuales, con el objeto de intentar reproducir lo más fielmente posible la sinergia que existe entre estas hormonas y la GH durante la pubertad ⁽²¹⁾. La administración exógena de esteroides sexuales requiere el uso de formulaciones que no siempre permiten mantener niveles muy estables de estas hormonas. Por lo tanto, existe el riesgo de administrar dosis relativamente insuficientes o excesivas de andrógenos para los niños, o estrógenos para las niñas, lo que puede ocasionar un pobre crecimiento puberal y una menor talla final.

Por otro lado, como se indicó previamente, existe evidencia que los niveles circulantes de GH van aumentando durante la pubertad normal, por lo que se ha propuesto el uso de dosis de GH mayores a las utilizadas durante la niñez (corregidas por peso o superficie corporal). Este concepto ha sido investigado por algunos investigadores, que han comparado la velocidad

de crecimiento de pacientes tratados con dosis habituales de GH con aquellos tratados con dosis más altas, con el objeto de intentar reproducir la fisiología del eje somatotrófico durante la pubertad. Uno de estos estudios demostró que el uso de dosis relativamente altas de GH durante la pubertad (0,7 comparado con 0,3 mg/kg/semana) induce una mejor velocidad de crecimiento y no produce un avance desproporcionado de la maduración ósea ⁽²²⁾. Estos investigadores han sugerido que esta alternativa terapéutica podría mejorar la talla final de pacientes tratados con GH durante la pubertad. Sin embargo, esta estrategia implica un significativo mayor costo para el sistema de salud y podría estar asociado con efectos laterales que no están totalmente establecidos hasta ahora.

Una segunda alternativa está basada en prolongar el período de crecimiento puberal, utilizando algún agente para retardar la maduración ósea en pacientes puberales con talla baja. Diversos investigadores han explorado el uso de análogos de GnRH en conjunto con GH para conseguir este objetivo ⁽²³⁾. Nosotros realizamos un estudio prospectivo y aleatorio de 21 pacientes puberales con deficiencia clásica de GH, que fueron tratados únicamente con GH o en combinación con un análogo de GnRH ⁽²⁴⁾. La edad cronológica de estos pacientes era de 14,2 + 1,6 años y la edad ósea de 11,1 + 1,5 años al comienzo del protocolo y todos fueron tratados con GH a una dosis de 0,1 U/kg/día hasta completar su fusión epifisaria. La mitad de estos pacientes fueron tratados además con análogo de GnRH durante un período fijo de 3 años. Los resultados de nuestro estudio indicaron que la estatura final fue de -1,3 + 0,5 SDS en los pacientes tratados con la combinación de GH y análogo, comparado con -2,7 + 0,3 SDS en los pacientes tratados únicamente con GH (Figura 2). Sin embargo, cabe mencionar que esta alternativa terapéutica es invasiva y tiene un alto cos-

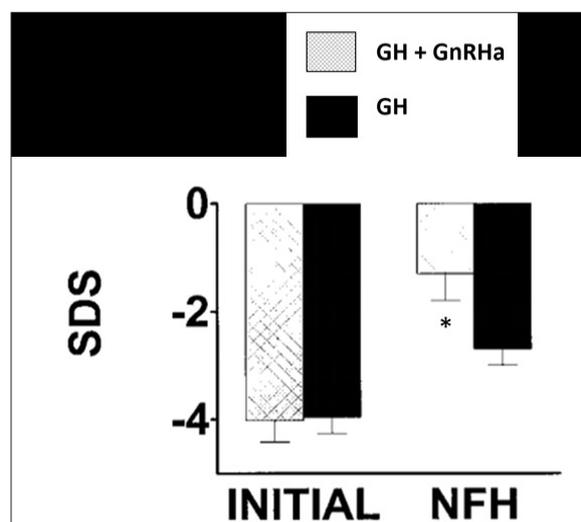


Figura 2. Estatura inicial y final después del tratamiento con GH y análogo de GnRH en pacientes prepuberales con déficit de GH ⁽²⁴⁾.

to, por lo sólo se debe considerar en aquellos pacientes que exhiben un muy pobre pronóstico de talla.

Una variación de esta estrategia consiste en utilizar un inhibidor de la aromatasas con el objeto de retardar la maduración ósea y prolongar el período de crecimiento durante la pubertad. Existe clara evidencia que los pacientes con mutaciones inactivantes de esta enzima exhiben una talla alta asociada a un significativo retraso de su maduración ósea ⁽²⁵⁾. Por este motivo, se ha planteado que el uso de inhibidores de la aromatasas podría aumentar la talla final de pacientes puberales que son tratados con GH. Sin embargo, esta alternativa no debe ser considerada en las niñas, ya que estos inhibidores afectan la función ovárica y la producción de estrógenos, lo que limita su uso en el sexo femenino. Por otro lado, todavía tenemos un conocimiento muy limitado del rol que les cabe a los estrógenos en los varones durante la pubertad. Se ha documentado que estas hormonas tienen claros efectos sobre la mineralización ósea y posiblemente sobre el metabolismo, por lo que su uso se debe considerar con mucha cautela ⁽²⁶⁾. Algunas publicaciones han sugerido que el tratamiento combinado con GH y con un inhibidor de la aromatasas pueden producir un aumento en la talla final de pacientes puberales con déficit de GH, y aún en pacientes con talla baja idiopática tratados con GH ^(27,28). Sin embargo, se requieren estudios adicionales para poder concluir con certeza que los inhibidores de la aromatasas tienen un rol que cumplir para el tratamiento de pacientes puberales con déficit de GH.

Existe también cierta controversia en relación al tema sobre la seguridad en el uso de GH en pacientes pediátricos. La literatura a este respecto es relativamente tranquilizadora, pero existen algunos trabajos que indican que podría existir un riesgo mayor de cáncer y una mortalidad aumentada, en particular en pacientes de alto riesgo, como los sobrevivientes de cuadros neoplásicos o con alguna patología orgánica subyacente ^(29,30). Sin embargo, estos estudios no son totalmente concluyentes, por lo que este tema debe ser investigado en mayor profundidad, bajo la premisa que los pacientes que han sido tratados con GH deben ser evaluados en forma regular durante un largo período para controlar su evolución.

Podemos concluir que el tratamiento con hormona de crecimiento es de mucha utilidad en pacientes puberales con déficit de GH. Sin embargo, existe cierta controversia sobre el mejor método para confirmar este diagnóstico y sobre el régimen terapéutico que es óptimo para estos pacientes. Esto es particularmente relevante para los pacientes con deficiencias de otras hormonas pituitarias, ya que es difícil reproducir la fina sinergia que exhiben estas hormonas durante la pubertad. Nos parece que en esta área existe una amplia oportunidad para desarrollar proyectos de investigación clínica que representen un aporte significativo para mejorar la talla final de estos pacientes.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Rose SR, Municchi G, Barnes KM, Kamp GA, Uriarte MM, Ross JL, Cassorla F y Cutler GB. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 428-435.
2. Oerter Klein K, Baron J, Colli MJ, McDonnell DP y Cutler GB. Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Clin Invest* 1994; 94: 2475-2480.
3. Ocaranza P, Iñiguez G, Johnson MC y Cassorla F. Efecto de estradiol y testosterona sobre la activación de la vía KAK2/STAT5 inducida por hormona del crecimiento. *Rev Chil Endo Diab* 2018; 11: 97-102.
4. Juul A, Dalgaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF et al. Serum levels of insulin-like growth factor binding protein 3 in healthy infants, children and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2534-2542.
5. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Frasier SD, Hasegawa Y, Hintz RL et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1532-1540.
6. Murray PG, Dattani MT y Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2016; 101(1):96-100.
7. Ocaranza P, Golekoh MC, Andrew SF, Guo MH, Kaplowitz P, Saal H, et al. Expanding genetic and functional diagnoses of IGFR haploinsufficiencies. *Horm Res Paediatr* 2017; 87: 412-422.
8. Domené HM, Hwa V, Argente J, Wit JM, Camacho-Hubner C, Jasper HG et al. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. *Horm Res* 2009; 72: 129-141.
9. Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, Domené HM, Kloverpris S, Serra-Juhé et al. Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IHG-1 availability. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 363-374.
10. Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, Aza-Carmona M, Sentchordi- Montané L, Barraza-García J et al. IHH gene mutations causing short stature with

non-specific skeletal abnormalities and response to growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 604-614.

11. Plachy L, Dusalkova P, Maratova K, Petruzalkova L, Zenkova D, Elblova L et al. NPR2 variants are frequent among children with familiar short stature and respond well to growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105: e746-e752.

12. Marin G, Domené HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla F y Cutler GB. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 537-541.

13. Stanley TL, Levitsky LL, Grinspoon SK y Misra M. Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4875-4881.

14. Zucchini S, Pirazzoli P, Baronio F, Gennari M, Bal MO, Balsamo A et al. Effect on adult height of pubertal growth hormone retesting and withdrawal of therapy in patients with previously diagnosed growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4271-4276.

15. Cole TJ, Ahmed ML, Preece MA, Hindmarsh P y Dunger D. The relationship between insulin-like growth factor 1, sex steroids and timing of the pubertal growth spurt. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82⁽⁶⁾: 862-869.

16. Chauson P, Arnoux A, Mavromati M, Brailly-Tabard S, Massart C, Young J et al. Reference values for IGF-1 serum concentrations: comparison of six immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3450-3458.

17. Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, Reid K, Delany T, Robinson E y Hofman PL. Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *Plos One* 2011; 6: e16223.

18. Cassorla F, Cianfarani S, Haverkamp F, Labarta JI, Loche S, Luo X et al. Growth hormone and treatment outcomes: expert review of current clinical practice. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011; 9⁽²⁾: 554-565.

19. Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, Malievsky O, Peterkova V, Samsonova L et al. Long-acting C-terminal peptide-modified hGH (MOD-4023): results of a safety and dose-finding study in GHD children. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1578-1587.

20. Chatelain P, Malievsky O, Radziuk K, Senatorova G, Abdou MO, Vlachopapadopoulou E et al. A randomized phase 2 study of long-acting Transcon GH vs daily GH in childhood GH deficiency. *J Clin Endocrinol*

Metab 2017; 102: 1673-1682.

21. Maghnie M, Ambrosini L, Cappa M, Pozzobon G, Ghizzoni L, Ubertini MG et al. Adult height in patients with permanent growth hormone deficiency with and without multiple pituitary hormone deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91⁽⁶⁾: 2900-2905.

22. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P y Baptista J. High dose recombinant growth hormone (GH) treatment for GH deficient patients in puberty increases near final height: a randomized, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3653-3660.

23. Len AJ, van der Kaay DCM, de Ridder MAJ, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst JPCM, Mulder JC et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and GnRH analog: results of a randomized, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4096-4105.

24. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB y Cassorla 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, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 569-573.

25. Lorenz Herrmann B, Saller B, Janssen OE, Gocke P, Bockish A, Sperling H et al. Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5476-5484.

26. Dunkel L. Off-label use of aromatase inhibitors: is it safe? *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 436-437.

27. Mauras N, González de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P, Rapaport R, Schwartz ID et al. Anastrozole increases predictive height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 823-831.

28. Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, Yu YM, Hossain J, Permuy J et al. Randomized trial of aromatase inhibitors, growth hormone or in combination in pubertal boys with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4984-4993.

29. Swerdlow AT, Cooke R, Beckers D, Borgstrom B, Butler G, Carel JC et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGhE European cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1661-1672.

30. Savendahl L, Cooke R, Tidblad A, Beckers D, Butler G, Cianfarani S et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment. The SAGhE cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 683-692.