

Tabla I. Respuesta al tratamiento con GH durante los tres primeros años de terapia.

COHORTE	Edad (años) Media ± DE Mediana Rango	Talla (cm) Media ± DE Mediana Rango	Estadio de Tanner (1-5)	Diferencia edad ósea- edad cronológica (años) Media ± DE Mediana Rango	Edad ósea
Al inicio (n=10)	7.9 ± 2.6 8.6 (4.3-12.1)	-2.94 ± 0.82 -3.17 (-3.8/-1.19)	Tanner 1 (6) Tanner 2 (3) Tanner 5 (1)	-0.2 ± 0.9 -0.1 (-1.7/1.5)	20% Retrasada (2) 60% Acorde (6) 20% Adelantada (2)
Al año de tratamiento (n=10)	9.4 ± 2.55 9.7 (5.7/13.4)	-2.35 ± 0.7 -2.54 (-3.44/-0.97)	Tanner 1 (5) Tanner 2 (2) Tanner 3 (1) Tanner 5 (1)	0.2 ± 1.1 0.5 (-1.7/1.5)	12.5% Retrasada (1) 62.5 % Acorde (5) 25% Adelantada (2)
A los dos años (n=8)	9.3 ± 2.1 9.8 (6.7/12.2)	-2.28 ± 0.59 -2.22 (-3.38/-1.31)	Tanner 1 (4) Tanner 2 (3) Tanner 3 (1)	0.1 ± 1.4 -0.15 (-1.8/2.3)	25% Retrasada (2) 50% Acorde (1) 25% Adelantada (2)
A los 3 años (n=6)	10.3 ± 2.4 11.1 (7.3/12.4)	-2.03 ± 0.6 -1.94 (-2.9/-1.36)	Tanner 1 (4) Tanner 2 (1) Tanner 3 (1)	0.4 ± 1.4 0.3 (-1.2/2.4)	17% Retrasada (1) 50% Acorde (3) 33% Adelantada (2)

Tabla II. Resumen de la respuesta al tratamiento con GH en pacientes que han finalizado la terapia.

PACIENTES HAN FINALIZADO TRATAMIENTO (n=6)	Edad (años) Media ± DE Mediana Rango	Talla (DE) Media ± DE Mediana Rango	Tanner (1-5)	Duración tratamiento (años)
Inicio de tratamiento	8.9 ± 2.5 9.5 (4.9/12.1)	-2.52 ± 0.79 -2.7 (-3.31/-1.19)	33% Tanner 1 50% Tanner 3 17% Tanner 5	
Fin de tratamiento (n=6)	14.2 ± 2 13.3 (12.5-17.5)	-2.41 ± 0.96 -2.6 (-3.58/-0.76)	20% Tanner 4 80% Tanner 5	2.7 ± 1.7 2.2 (1.1/5.6)

DOI: 10.3266/RevEspEndocrinolPediater.pre2023.Apr.819

**O2/d1-013 Displasias óseas****RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON RHGH EN 53 PACIENTES CON ALTERACIÓN DEL GEN SHOX Y/O SECUENCIAS REGULADORAS**

Barreda Bonis, A.C.<sup>1</sup>; Barrios Machain, U.<sup>2</sup>; Guerrero Fernández, J.<sup>1</sup>; Salamanca Fresno, L.<sup>1</sup>; Carcavilla Urquí, A.<sup>1</sup>; Itza Martín, N.<sup>1</sup>; Villalba Castaño, C.<sup>3</sup>; Garzón Lorenzo, L.<sup>4</sup>; Bezanilla López, C.<sup>5</sup>; Sentchordi Montané, L.<sup>6</sup>; Romero Moreno, L.<sup>6</sup>; Prieto Matos, P.<sup>7</sup>; Sanz Fernández, M.<sup>8</sup>; Pozo Román, J.<sup>9</sup>; Roldán Marín, M.B.<sup>10</sup>; García Cuartero, B.<sup>10</sup>; Modamio-Høybjør, S.<sup>1</sup>; De La Torre, C.<sup>1</sup>; Heath, K.<sup>1</sup>; González Casado, I.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; <sup>2</sup>Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid, España; <sup>3</sup>Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España; <sup>4</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; <sup>5</sup>Fundación

Hospital Alcorcón, Alcorcón, España; <sup>6</sup>Hospital Infanta Leonor, Madrid, España; <sup>7</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España; <sup>8</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; <sup>9</sup>Hospital del Niño Jesús, Madrid, España; <sup>10</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

**Introducción**

Las alteraciones en el gen SHOX y sus reguladores suponen la causa monogénica más frecuente de talla baja con indicación de rhGH en nuestro país desde 2008. Se presenta la cohorte nacional más extensa hasta la fecha de estos pacientes en tratamiento con rhGH.

**Objetivos**

Revisión retrospectiva multicéntrica de pacientes con alteración en gen SHOX y/o secuencias reguladoras tratados con rhGH para verificar eficacia y posibles predictores de respuesta.

**Material y método**

Se mandó un cuestionario incluyendo los siguientes datos: antecedente de PEG, etnia, tipo de alteración de gen SHOX y reguladores y antecedentes familiares. Auxología: edad de inicio, Tanner, peso, talla, desviación respecto a talla genética, IMC (E.Español-2010), braza(B), talla sentado(TS), deformidad de Madelung (DM); edad ósea (EO) (Greulich-Pyle) y estigmas radiológicos; IGF1, IGFBP3 (DS), HOMA; analizados pretratamiento, al año, 2 años y última visita realizada. Análisis estadístico STATA 17.

**Resultados**

La cohorte incluye 53 pacientes: V/M 28/25 (53%/47%). Talla adulta 14 (26.4%). Descriptivo (tabla).

La edad media inicial fue 7.8 ± 2.86 años, prepúberes (85%), resto T2. 32 pacientes (60%) alteraciones en SHOX, 40% en reguladores. 22% PEG. Etnia: caucásicos (65%) seguidos 35% de etnia gitana (95% variante p.Ala170Pro).

La talla genética media fue -1.78 DE ± 0.87. La variante se heredó fundamentalmente de la madre (56% vs 26%), significativamente de menores tallas. En el 26% alguno de los progenitores presentaba DM, mientras que solo 5% de los pacientes al comienzo (3 casos). Los pacientes disarmónicos iniciaron tratamiento a edades más tempranas. En los pacientes que se midieron proporciones presentaron ratio B/T < 0.965 un 42% (13/31 pacientes) y TS/T < 0.555 47.8% (11/23). Un 17% cumplían al menos una característica radiológica, frecuencia: 24.5% radiolucencia, 24.5% triangularización, 17% incurvación radial, 13% acortamiento en metacarpianos, 11% piramidalización, 3% dislocación cubital. Significativamente las mujeres presentaron al menos dos signos radiológicos al inicio, además de presentar un retraso óseo 1-2 años mayor respecto a varones y menor desproporción en ratio TS/T.

La talla inicial media se situó en -2.84 DE mejorando al año (-2.17 DE), 2 años (-1.76 DE) y en última consulta (-1.6 DE) (Δ +1.24 DE ± 0.81). 68% se situaron ≥ p-2 DE en última visita (>2 años tratados). Escasos datos en evolución de proporciones. Evolutivamente tres pacientes desarrollaron DM (total 6). Ganancia final en pacientes con talla adulta +0.98DE ± 0.75 (p 0.023). Mejor respuesta en pacientes con alteración en regiones reguladoras (p 0.04), menor edad al inicio (r = 0.37, p 0.03) y aquellos con mejor respuesta en talla (r = 0.6, p 0.001) e incremento de somatomedinas (r = 0.55) en el 1º año de tratamiento.

Existió aceleración en la edad ósea desde el 1º año mantenida hasta última visita, en somatomedinas y HOMA.

La dosis media de rhGH inicial fue 0.041 ± 0.0043 mg/kg/día (0.029-0.048) con una duración de 3.96 ± 2.49 años (0.83-11.81). Existió relajación en la dosificación evolutiva: inicial 0.040 mg/kg/d, última consulta 0.035 mg/kg/día. Niveles IGF1-IGFBP3 mantenidos. Cinco pacientes interrumpieron tratamiento por incumplimiento (9%). 3 pacientes sumaron frenación con aGnRH (1 PPC, 1 adelantada, 1 compromiso de talla).

**Conclusiones**

1. En nuestra serie el tratamiento con rhGH mejoró la talla inicial (Δ +1.24 DE ± 0.81). Ganancia final en talla adulta +0.98 DE ± 0.75.
2. Como predictores de respuesta se establece la respuesta en talla y somatomedinas en 1º año, menor edad al inicio y genética en regiones reguladoras.
3. Existió aceleración de EO cuyo efecto habrá que dilucidar cuando más pacientes alcancen talla adulta.
4. Se constata infradosificación de rhGH evolutiva con posible influencia en el resultado final.

Tabla I.

Variables principales del estudio	Tiempo	Media	DS	Mediana	Mín	Máx	P (95%)
Peso (DS)	PreGH	-1.23	0.78	-1.4	-3.1	1.4	
	Al año	-1.1	0.57	-1.24	-2	0.72	* t <sub>1,0</sub> < 0.01
	2 años	-0.81	0.83	-1.05	-2	1.62	* t <sub>2,1</sub> < 0.01
	Última visita	-0.72	0.83	-0.82	-1.98	1.21	* t <sub>2,0</sub> < 0.05
Talla (DS)	PreGH	-2.85	0.75	-2.81	-4.4	-0.53	
	Al año	-2.17	0.68	-2.22	-3.75	0.1	* t <sub>1,0</sub> < 0.01
	2 años	-1.76	0.82	-1.89	-3.05	0.49	* t <sub>2,1</sub> < 0.01
	Última visita	-1.6	1.04	-1.66	-4	0.71	* t <sub>2,0</sub> < 0.01
Talla (DS) - Talla genética (DS)	PreGH	-1.07	1.05	-1.1	-3.63	1.10	
	Al año	-0.38	0.96	-0.26	-2.73	1.73	* t <sub>1,0</sub> < 0.01
	2 años	0.07	1.01	0.03	-2.23	2.16	* t <sub>2,1</sub> < 0.01
	Última visita	0.21	1.12	0.15	-2.04	2.38	* t <sub>2,0</sub> < 0.01
IMC (DS)	PreGH	-0.09	0.82	-0.1	-1.32	2.48	
	Al año	-0.03	0.7	-0.4	-1.67	2.03	* t <sub>1,0</sub> < 0.01
	2 años	-0.14	0.91	-0.29	-1.53	3.23	* t <sub>2,1</sub> < 0.05
	Última visita	-0.10	0.87	-0.08	-1.38	2.7	* t <sub>2,0</sub> < 0.01
Braza - Talla	PreGH	-3.03	4.46	-3	-14	6	
	Al año	-2.83	2.39	-3.2	-7.5	2.2	* t <sub>1,0</sub> ns
	2 años	-3.49	4.78	-2.3	-20.4	0	* t <sub>2,1</sub> ns
	Última visita	-3.03	8.23	-1.75	-26.9	8.4	* t <sub>2,0</sub> ns
Braza / Talla	PreGH	0.97	0.04	0.97	0.88	1.04	
	Al año	0.98	0.02	0.98	0.94	1.01	* t <sub>1,0</sub> ns
	2 años	0.97	0.04	0.98	0.85	1	* t <sub>2,1</sub> ns
	Última visita	0.98	0.06	0.99	0.81	1.05	* t <sub>2,0</sub> ns
Talla sentado/talla	PreGH	0.54	0.04	0.56	0.39	0.59	
	Al año	0.54	0.01	0.54	0.52	0.56	* t <sub>1,0</sub> ns
	2 años	0.54	0.02	0.54	0.51	0.58	* t <sub>2,1</sub> ns
	Última visita	0.53	0.02	0.53	0.50	0.57	* t <sub>2,0</sub> < 0.05
D. Madelung	PreGH	3					
	Al año	5					
	2 años	3					
	Última visita	4					
EO/EC	PreGH	0.86	0.17	0.86	0.45	1.31	
	Al año	0.93	0.13	0.93	0.63	1.26	* t <sub>1,0</sub> < 0.01
	2 años	0.96	0.11	0.96	0.67	1.19	* t <sub>2,1</sub> < 0.01
	Última visita	0.99	0.077	1.0	0.86	1.17	* t <sub>2,0</sub> < 0.01
EO-EC	PreGH	-1.08	1.23	-1.09	-3.9	1.83	
	Al año	-0.62	1.08	-0.68	-3	2.81	* t <sub>1,0</sub> < 0.01
	2 años	-0.40	0.96	-0.4	-2.5	2.27	* t <sub>2,1</sub> < 0.01
	Última visita	0.07	1	0.025	-2.08	2.13	* t <sub>2,0</sub> < 0.01
IGF1 (DS)	PreGH	-0.90	1.17	-0.78	-4.1	0.73	
	Al año	0.62	0.93	0.65	-1.89	2.62	* t <sub>1,0</sub> < 0.01
	2 años	0.7	1.1	0.875	2.03	2.67	* t <sub>2,1</sub> ns
	Última visita	0.36	1.07	0.055	-2.27	2.11	* t <sub>2,0</sub> < 0.01
IGFBP3 (DS)	PreGH	0.16	0.9	0.36	-1.42	1.9	
	Al año	1	0.83	1.11	-1.61	2.59	* t <sub>1,0</sub> < 0.01
	2 años	0.96	0.83	1.0	-1.83	2.16	* t <sub>2,1</sub> ns
	Última visita	0.85	0.77	0.73	-0.86	2.2	* t <sub>2,0</sub> < 0.01
Ratio IGF1/BP3	PreGH	34.17	13.58	31.6	9.55	79.6	
	Al año	49.8	15.61	48.1	10.87	89.86	* t <sub>1,0</sub> < 0.01
	2 años	58.5	19.13	60.36	23.96	100.17	* t <sub>2,1</sub> < 0.01
	Última visita	64.4	21.02	64.01	23.40	104.13	* t <sub>2,0</sub> < 0.01
HOMA	PreGH	1.61	1.76	1.07	0.21	8.3	
	Al año	2.37	2.4	1.85	0.19	12.55	* t <sub>1,0</sub> < 0.01
	2 años	2.26	1.26	2.03	0.45	5.33	* t <sub>2,1</sub> ns
	Última visita	4.5	6.71	2.40	1.03	28.8	* t <sub>2,0</sub> < 0.01