

Manifestaciones clínicas durante el tratamiento con hormona de crecimiento*

J. PRIETO VEIGA; E. ALVAREZ APARICIO; J. CEDAÑO MONTAÑO;
F. LORENTE TOLEDANO, M. RIOL; M. A. DIEGO NUÑEZ**

La obtención de la hormona de crecimiento biosintética (hGH) en el año 1985 ha supuesto la disponibilidad prácticamente ilimitada de dicha hormona, lo que ha permitido ampliar las indicaciones de tratamiento a niños con déficit no clásico de GH (1, 2). Además se han podido realizar ensayos terapéuticos en procesos distintos del hipocrecimiento aprovechando los efectos anabólicos y la capacidad de la hormona para estimular la síntesis proteica.

Un problema que preocupa especialmente en el momento actual es el de las consecuencias negativas que puede tener la utilización de esta medicación. Los efectos a corto plazo cada vez se van conociendo mejor, pero sigue siendo una incógnita lo que puede ocurrir a la larga.

Nosotros hemos observado las manifestaciones clínicas aparecidas en el curso de tratamiento con hGH, valorándolas a la luz de la bibliografía existente.

MATERIAL Y METODOS

Se han tratado 108 casos de defecto de secreción de hormona de crecimiento (déficit simple-66, otras formas-37, panhipopituitarismo-5). El 12 % de la casuística presentaba otros diagnósticos (Síndrome de la silla turca vacía, craneofaringioma-3, panhipopituitarismo-2, epilepsia-1, s. Russel-Silver-2, anemia de Fanconi-1, s. de Turner-2 y síndrome XYY-1).

Se utilizó hormona biosintética en todos los casos a dosis de 0,5-0,7

U/kg/semana, por vía subcutánea, nocturna, seis días de la semana. Algunos de estos niños iniciaron el tratamiento con hormona extractiva u hormona biosintética met-GH, para posteriormente cambiar a las biosintéticas actuales. La edad media de inicio del tratamiento fue de 9,2 años con límites cronológicos entre 19 meses y 14 años y 8 meses. En 18 casos se suspendió el tratamiento (4 por falta de respuesta, 7 por completar el crecimiento, 4 por presentar algún efecto secundario y 3 por retirada familiar u otras circunstancias).

RESULTADOS

En el curso del tratamiento con hGH se produjeron las siguientes manifestaciones clínicas:

1. *Formación de anticuerpos*

En colaboración con la Unidad de Inmunoalergia se realizó un estudio de anticuerpos IgG-anti-hGH e IgE anti-hGH en 21 niños tratados con hGH. Se realizó un estudio por ELISA utilizando como antígeno soluciones al 1/100 de preparados comerciales. Se obtuvieron densidades ópticas que fueron transformadas en Unidades serológicas reactivas (U.S.R.), de modo que 1 densidad óptica se correspondería a 1000 U.S.R. La expresión de los resultados se realizó de acuerdo a una distribución arbitraria (Clave 0 al IV).

Títulos moderadamente elevados de IgE y/o IgG se encontraron en 6 pacien-

* Trabajo realizado parcialmente con una Beca de Investigación Iberduero.

** Unidad de Endocrinología infantil. Hospital Clínico. Salamanca.

• Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

tes. Solamente una niña tenía elevados ambos títulos de anticuerpos; dicha niña primeramente fue tratada con un preparado met-hGH que posteriormente fue sustituido por una forma sin radical metionil. La velocidad de crecimiento mínima de esta niña durante los tres años que lleva en tratamiento fue de 8,31 cm/año, lo que indica que dichos anticuerpos no interfirieron la velocidad de crecimiento.

Posteriormente hemos realizado una valoración de anticuerpos en otros 57 pacientes utilizando una metodología distinta (técnica de ELISA y medición por fluorimetría, traduciendo los resultados a unidades de acuerdo a un calibrador estándar); se han obtenido resultados positivos exclusivamente en dos niños, sin que hubiera repercusión negativa sobre la velocidad de crecimiento.

2. *Alergia a hGH*

Uno de nuestros enfermos presentó un exantema maculopapuloso con tumefacción articular, lo que motivó que se retirara la medicación. Al realizarse la exposición controlada al preparado apareció prurito y exantema generalizado; tal reacción no ocurrió cuando la exposición se hacía al disolvente.

3. *Patología neurológica*

En un caso se encontró un síndrome de hipertensión intracraneal benigna (cefaleas, vómitos, diplopia, edema de papila, etc.) que desapareció rápidamente tras la suspensión de la hormona.

4. *Hipertransaminasemia*

Un niño que fue tratado con preparado met-hGH presentó una importante elevación de las transaminasas (GOT-833 UI, y GPT-1271 UI/l) con marcadores de hepatitis A y B negativos, IgE de 1572 UI/ml y elevación de anticuerpos IgE anti-hGH.

5. *Alteraciones tiroideas*

En tres casos se encontró analítica correspondiente a hipotiroidismo sin manifestaciones clínicas y en un caso Tiroiditis (anticuerpos anti-TG-1280, anti-M1/102400).

6. *Otras reacciones*

Un niño al que se realizó primación con esteroides para pruebas diagnósticas y posterior tratamiento con hGH desarrolló un hidrocele del que fue operado y una orquimegalia con un volumen ecográfico de 5x4x4 y 5x4x3.

Otras manifestaciones aparecidas durante el tratamiento fueron una enfermedad de Osgood-Schlatter y varios casos de eosinofilia y microhematurias.

DISCUSION

Aunque en la mayoría de las manifestaciones clínicas señaladas existió una clara relación entre introducción del medicamento y aparición de los síntomas, y retirada y mejoría, no es posible afirmar concluyentemente que la medicación haya sido desencadenante de la clínica aparecida.

Diversos trabajos realizados (3, 4) afirman que la antigenicidad de las hormonas actualmente utilizadas es mucho menor que las empleadas en épocas anteriores, y que la capacidad de los anticuerpos para interferir la velocidad de crecimiento es mínima. Nuestros resultados están de acuerdo con lo señalado en la bibliografía.

La aparición de un síndrome de hipertensión endocraneal benigna no es un hecho frecuente en la evolución del tratamiento con hormona del crecimiento. El mecanismo fisiopatológico podría explicarse por la capacidad que tiene la hormona de retener sodio y potasio, lo que ocasionaría un aumento de la volemia (5). Esta acción posiblemente es

debida a un aumento de la reabsorción tubular.

En la mayoría de las casuísticas se encuentra un alto porcentaje de alteraciones tiroideas sin que se conozca bien cuál es el mecanismo que lleva a la producción de hipotiroidismo. Se atribuye a un incremento de la conversión de T4 en T3 (3, 6, 7, 8) que originaría bajas concentraciones séricas de T4 y una inhibición de la respuesta de TSH a TRH.

En la bibliografía se recogen otros posibles efectos adversos (Tabla 1) (3, 9, 10, 11, 12). Con las preparaciones que se utilizaron inicialmente se produjeron algunas reacciones locales de lipodistrofia (3) que con las medicaciones actuales son excepcionales.

TABLA I
EFECTOS SECUNDARIOS

LOCALES

- Dolor, inflamación, etc.
- Lipoatrofia

GENERALES

- Al inicio del tratamiento: edema leve y pasajero, anorexia, oliguria
 - Encefalitis de Creutzfeldt-Jakob
 - Meningoencefalitis
 - Leucemias
 - Recidiva tumoral
 - Hipotiroidismo
 - Exacerbación de otras hiposecreciones pituitarias
 - Insulinorresistencia
 - Epifisiolisis cabeza femoral
 - Reacciones de hipersensibilidad al disolvente
 - Rash seguido de descamación
 - Edema angioneurótico.
 - Rubefacción facial
 - Anticuerpos anti-GH, anti-ECP en ocasiones con inhibición de la respuesta a GH
 - Eosinofilia
 - Cefaleas
 - Mialgias localizadas, debilidad
 - Aumento de los niveles plasmáticos de creatinfosfoquinasa
 - Aumento de los niveles plasmáticos de transaminasas
 - Hematuria
-

La enfermedad de Creutzfeld-Jakob que tanta preocupación produjo en 1985 está demostrado que se produjo por contaminación de extractos hipofisarios elaborados antes de 1970 (13, 14). Ni con la hormona biosintética, ni con la hormona natural utilizada actualmente se han producido casos de esta enfermedad (14).

La epifisiolisis de la cabeza del fémur que algunos autores (15) han encontrado en enfermos tratados con hGH se ha atribuido a inestabilidad de las epífisis durante la fase de crecimiento rápido de los tejidos, pero Rappaport y cols (16) han observado una alta frecuencia en pacientes con déficit de GH no tratados, de modo que su relación con el tratamiento no está probada.

Un problema que preocupa especialmente es la repercusión que puede tener el tratamiento sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. En los controles analíticos que habitualmente se realizan no se encuentran alteraciones de la glucemia en ayunas, ni de la concentración de la hemoglobina glicosilada (9), y la respuesta a la sobrecarga oral de glucosa se encuentra en los límites normales. Solamente se ha observado una hiperinsulinemia a los 60 minutos de la sobrecarga oral de glucosa, cuyo significado en el momento actual no se conoce.

Una preocupación que se ha suscitado en los últimos años se refiere a la posible relación de tratamientos con hGH con la aparición de leucosis y otras tumoraciones (17). En mayo de 1988 se reunió en Bethesda (USA) un grupo de expertos de distintos países para analizar 15 casos conocidos de leucemia en niños con deficiencia de GH tratados con hGH. Las conclusiones y recomendaciones que hizo el grupo de expertos son las siguientes (18):

- Hay un posible incremento de las leucemias en niños con deficiencia de GH tratados con hGH.

- No se puede concluir con los datos disponibles que el tratamiento con hGH sea responsable de este posible incremento.

- Individualmente, para un determinado enfermo en caso de que haya un aumento de riesgo éste es pequeño.

- Todos los pacientes que se estén tratando con hGH deberán ser seguidos cuidadosamente durante y después del tratamiento.

Aproximadamente hace unos cinco años, antes de que se planteara esta problemática, nosotros tuvimos ocasión de tratar con hGH un niño de talla baja por déficit de GH e inmunodeficiencia con hiperIgM. La evolución habitual de estos niños inmunodeficientes es hacia la producción de linfomas, y efectivamente en nuestro caso acabó apareciendo una enfermedad de Castleman. A pesar de que el desarrollo de la enfermedad fue el esperado, actualmente no hubiéramos hecho tratamiento hormonal, ya que consideramos que la medicación es un estímulo para el sistema inmunológico que puede ocasionar la activación de un clon celular y ulterior desarrollo de una neoplasia.

Teniendo presente la experiencia anterior hemos considerado oportuno retirar el tratamiento a una niña, citada entre la casuística aportada, que había sido diagnosticada de anemia de Fanconi.

En conclusión se puede afirmar que la administración de hormona de crecimiento a niños deficientes es eficaz, y aunque se hayan encontrado algunas reacciones adversas en el curso de tratamientos, los beneficios superan ampliamente a los escasos riesgos. Por tanto, consideramos que la utilización de la hormona exógena en formas con alteración de la secreción de GH no plantea especiales problemas médicos, aunque es necesario una vigilancia clínico-analítica durante la evolución.

Fuera de las indicaciones claramente establecidas, existen otras posibilidades de administrar hormona del crecimiento. En estos casos nos parece prudente demorar su utilización hasta conocer mejor la relación riesgos/beneficios; un factor que también debe tenerse en cuenta a la hora de decidir su administración es el coste del medicamento.

BIBLIOGRAFIA

1. KAPLAN, S.; GRUMBACH, M. M.: *Long term treatment with growth hormone of children with non growth hormone deficient short stature. En Isaksson, O.; Binder, C.; Hall, K. y Hökfelt, B. (eds.): Growth hormone: basic and clinical aspects.* Amsterdam: Elviesier Science Publishers 1987, pp. 197-204.
2. ROSENFELD, R. G.: *Treatment of non growth hormone deficient short stature. En Hinz, R. L. y Rosenfeld, R. G. (eds.): Growth abnormalities.* New York; Churchill Livingstone 1987, pp. 109-128.
3. FRASIER, S. D.: *Side effects of pituitary growth hormone therapy. Clinical Use of Growth Hormone.* Vol. 16, Karger, Basilea. Ped. Adolesc. Endocr. 1987, pp. 155-163.
4. ZEISEL, R. J.; FRISCH, H.: *Low antigenicity of human growth of pituitary and mammalian origin. International Symposium of Growth Hormone: Basic and Clinical Aspects.* Vol 51, Tampas. Abstracts Book 1987, pp. 1-33.
5. UNDERWOOD, L. E.: *Assesment of the risks of treatment with human growth hormone. En Bercu, B. B. (ed.): Basic and clinical aspects of growth hormone.* New York. Plenum Press 1988, pp. 357-386.
6. LAFRANCHI, S.; HANNA, C. E.; ILLINGWORTH, D. R.: *Effect of growth hormone replacement on development of hypothyroidism and hyperlipidemia, J. Paediatr* 1988. 106, 588.
7. SATO, T.; SUZUKI, Y.; TAKETANI, T.; ISHIGUIZO, K.; MASUYAMA, T.; TAKATA, I.; KAWASHIMA, H.; KOIZUMI, S.; NAKAJIMA, H.: *Enhanced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine during hGH therapy in GH-deficient children. J. Clin. Endocr. Metab.* 1977. 45, 324-329.

8. REZVANI, I.; DIGEORGE, A. M.; DONSSHEN, S. A.; BOURDONY, C. I.: *Action of human growth hormone (hGH) on extraathyroidal conversion of thyroxine (t4) to triiodothyronine (T3) in children with hypopituitarism.* *Pediatr. Res.* 1981. 15: 6-9.
9. BUTENANDT, O.; BIERICH, J. R.; RANKE, A. B.: *Experiences with Biosynthetic Methionyl-hGH: Effectiveness and side effects.* *Pediatr. Adolesc. Endocr.* 1987. 16, 207-210.
10. WILD, R. N.: *Somatonorm post-Marketing Surveillance Study (UK and Ireland 1986-1987); a Preliminary Report.* *Acta Paediatr. Scand.* (supl.) 1986. 343, 89-94.
11. HERNANDEZ RODRIGUEZ, M.: *Crterios actuales de tratamiento con hormona de crecimiento.* *Rev. Esp. Pediatr.* 1990. 46, 1: 1-10.
12. GOUJARD, J.; ENTANT, M.; MAILLARD, F.; MUGNIER, E.; RAPPAPORT, R.; JOB, J. C.: *Evaluation des risques liés au traitement par l'hormone de croissance humaine (hGH) extractive.* *Arch Fr. Paediatr.* 1989. 46, 411-416.
13. BROWN, P.; CARLETON, G.; GIBBS, C. J.; ASHER, D. M.: *Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy.* *N. Engl. J. Med.* 1985. 313: 728-731.
14. POWELL-JACKSON, J.; KENNEDY, P.; WHITCOMBE, E. M.; WELLWE, R. O.; PREECE, M. D.; NEWSON-DAVIS, J.: *Creutzfeldt-Jakob disease: A Drama in three acts.* *Pediatrics.* 1988. 81: 85-92.
15. VIJAYA, M. B.; FENELLA, G.; BASTIAN, W.; CASTELLS, S.: *Slipped capital femoral epiphysis during treatment with recombinant growth hormone for isolated, partial growth hormone deficiency.* *J. Pediatrics.* 1990. 116: 397-399.
16. RAPPAPORT, E. B.; FIFE, D.: *Slipped capital femoral epiphysis in growth hormone deficient patients.* *Am. J. Dis. Child.* 1985. 139: 396-399.
17. DELEMARRE VAN DE WAAL, H. A.; ODINK, R. J. H.; DEGRAUW, T. J.; DE WAAL, F. E.: *Letter to the editor.* *Lancet* 1988. 1: 1159.
18. *Report of the International Workshop on Growth Hormone and Leukemia. Sponsored by the Lawson Wilkins Pediatrics Endocrine Society and the Human Growth Foundation of the United States.* Bethesda, mayo, 1988. *Lancet* 1988. 1: 1159-1160.