

DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO DESDE EL NACIMIENTO HASTA LA ADOLESCENCIA

Dres. M. Ciaccio, I. Di Palma, M. Costanzo, S. M. Gil, M. A. Rivarola*, A. Belgorosky

INTRODUCCION

El crecimiento es considerado uno de los mejores indicadores de la salud de un niño y una desviación del rango normal de la talla o una disminución de la velocidad de crecimiento pueden reflejar un problema de salud subyacente.

En el crecimiento normal del niño intervienen múltiples factores siendo la secreción de hormona de crecimiento (GH), producida por la hipófisis, indispensable para el mismo.

La glándula hipofisaria madura consta de un lóbulo anterior y uno posterior y está ubicada en la fosa pituitaria del hueso esfenoides. La hipófisis esta en comunicación con el hipotálamo a través del tallo pituitario que está constituido por axones de neuronas hipotalámicas y el sistema porta hipofisario (Figura 1). Las hormonas liberadoras y los factores inhibitorios hipotalámicos llegan a través del tallo y regulan la liberación de las hormonas anterohipofisarias. La adenohipófisis contiene 5 líneas celulares especializadas en la producción hormonal: GH, LH, FSH, TSH, ACTH y Prolactina. Esta estructura diferenciada es el resultado, durante la embriogénesis, de un complejo proceso que involucra la activación y represión de numerosos genes que codifican para moléculas

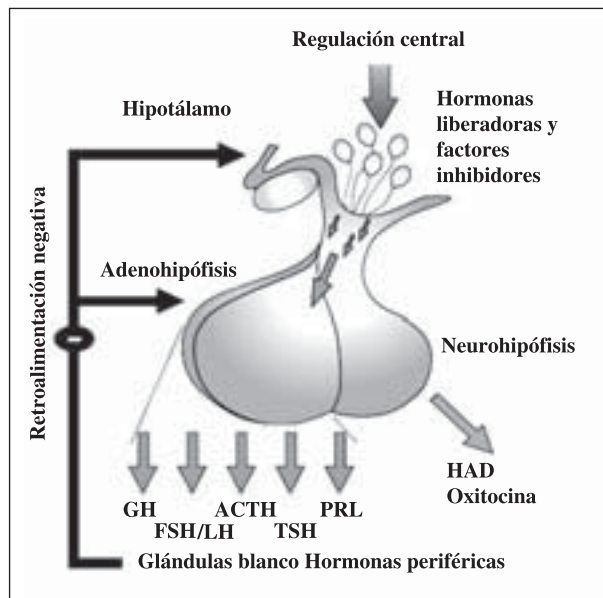


Figura 1: Regulación de la función hipotálamo-hipófiso-glándula periférica. La hipófisis anterior produce ACTH, TSH, LH, FSH, Prolactina y GH. Su secreción es regulada por hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibitorias y por mecanismos de retroalimentación de sus hormonas periféricas. La hipófisis posterior es un órgano de almacenamiento para las hormonas hipotalámicas antidiurética (HAD) y oxitocina.

Servicio de Endocrinología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.
* Investigador Superior CONICET.
** Jefa del Servicio de Endocrinología.
Investigadora Principal CONICET.

las de señalización y factores de transcripción que dirigen el desarrollo del órgano y estimulan el crecimiento y diferenciación de las 5 líneas celulares hipofisarias (Figura 2)¹.

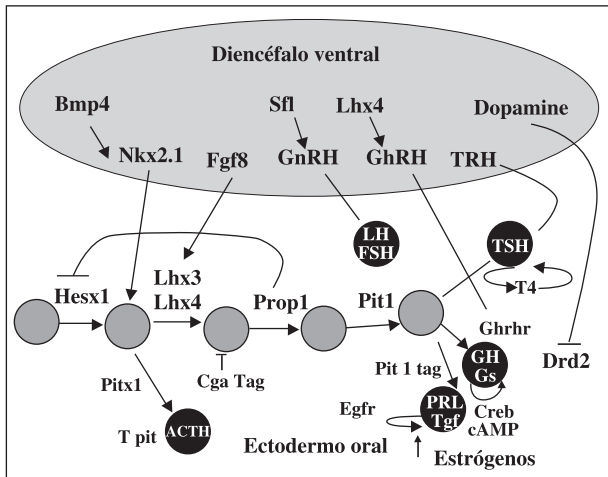


Figura 2: Representación esquemática de la cascada de desarrollo pituitaria con la expresión secuencial de los factores de transcripción hipofisarios.

La GH es una pequeña hormona proteica de 191 aminoácidos que estimula el crecimiento de todos los tejidos a través del aumento del número de células y el tamaño celular y promueve la diferenciación de células específicas. La GH se secreta en pulsos y está bajo la regulación hipotalámica estimuladora de la hormona liberadora de GH (GHRH) e inhibitoria de la Somatostatina. En plasma la mayoría de la GH circula libre y un 40% circula unida a la proteína ligadora de GH (GHBP) que en el humano corresponde al dominio extracelular del receptor de GH². La GH se une a dos moléculas receptoras específicas que se encuentran dimerizadas en la membrana plasmática. Una de las principales acciones es inducir la síntesis del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (Insulin-like growth factor 1), (IGF1), en el hígado, hueso y en otros tejidos. El IGF 1 es el mediador de las acciones de crecimiento en el hueso y los demás órganos. El IGF1 circulante proviene principalmente del hígado y es el responsable del mecanismo regulatorio de retroalimentación negativa de la GH. Estudios previos sugerían que el IGF1 producido localmente en el hueso era el responsable del crecimiento lineal³⁻⁴, pero estudios recientes sugieren que el IGF1 circulante también tiene un rol importante en el crecimiento posnatal⁵.

Las alteraciones del eje GH/IGF1 en niños, comprenden un espectro de condiciones clínicas caracterizadas por talla baja y crecimiento pobre causadas por alteraciones de la GH en si misma, del receptor de GHRH, del receptor de GH y del IGF1 y su receptor. Las primeras serán el objetivo de esta revisión bajo el nombre de deficiencia de GH y las alteraciones del receptor de GH, del IGF1, y de su receptor se engloban bajo el nombre de síndromes de insensibilidad a la GH y no serán motivo de la presente discusión.

PRESENTACION CLINICA

Deficiencia de GH (DGH)

La DGH tiene una prevalencia entre 1/3,480 -1/10,000 nacidos vivos⁶⁻⁸, y puede ser aislada (DAGH) o múltiple (DMGH). Esta última se define como la deficiencia de por lo menos dos hormonas hipofisarias, en general la deficiencia de GH se asocia con mayor frecuencia a deficiencia de TSH y gonadotropinas y menos frecuentemente, ACTH, Prolactina u hormona antidiurética (HAD). El cuadro clínico depende de las hormonas afectadas y de la edad de aparición.

La mayoría de los casos de DAGH son esporádicos y no se puede reconocer una causa, refiriéndose a esta entidad como DAGH idiopática.

Los hallazgos clínicos dependen de la edad, en el recién nacido, en general el peso y talla de nacimiento es normal y suelen presentar la tríada clásica, compuesta por ictericia, hipoglucemia y en el varón micropene. La ictericia es a predominio directo y esta vinculada al rol que cumple la GH en el desarrollo de la vía biliar intrahepática. La hipoglucemia se produce por falta de acción hiperglucimante de la GH vía estímulo de la gluconeogénesis hepática y por la acción antiinsulínica en el tejido adiposo y los músculos. El micropene está relacionado con la deficiencia de gonadotropinas y testosterona y cierta acción per se de la GH en la vida intrauterina en el crecimiento del pene. Cuando el DGH es absoluto como en las delecciones del gen GH1, que codifica para GH, los hallazgos clínicos característicos se suelen ver desde el nacimiento o los primeros meses de vida. Los signos clínicos característicos más frecuentes son: prominencia frontal, hipoplasia del macizo facial y puente nasal chato (Figura 3), durante los primeros años de vida posnatal se hace evidente la disminución de la velocidad de crecimiento, con retraso de la maduración esquelética y talla baja, retraso de la dentición secundaria, voz aguda y aspecto general infantil.

Durante la niñez los signos clínicos que orientan al diagnóstico de DAGH son la disminución de la velocidad de crecimiento y el cruce hacia abajo de los percentilos de talla (Figura 4). El inicio del desarrollo puberal suele estar retrasado, en ocasiones hasta la adolescencia tardía pero el desarrollo puberal y la fertilidad están conservadas. En general tienen tendencia a acumular tejido celular subcutáneo y graso en forma centrípeta y tienen poco desarrollo muscular.

Los pacientes con DAGH sin tratamiento alcanzan una talla final muy baja, alrededor de -4 escores de desvío estándar (SDS)⁹.

Los criterios auxológicos que definen que pacientes son candidatos para estudiar la presencia de DGH son, 1) talla baja extrema \leq a -3 SDS; 2) talla \leq -1.5 SDS de la talla parental; 3) talla \leq 2 SDS



Figura 3: A) Signos clínicos de un niño de 8 meses con DAGH por delección del gen GH1. Nótese la frente prominente, el puente nasal chato y la hipoplasia del macizo facial. **B)** El mismo paciente, luego de 4 años de tratamiento con rhGH, a los 5 años de vida.

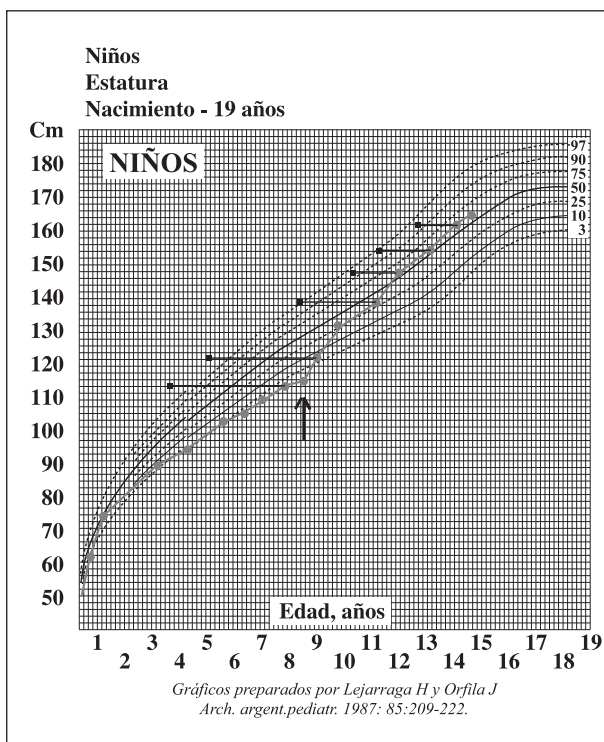


Figura 4: Curva de crecimiento de un niño con DAGH idiopático. La flecha indica el inicio del tratamiento con rhGH. El extremo izquierdo de las líneas horizontales marca la edad ósea para cada edad cronológica.

y velocidad de crecimiento (VC) ≤ -1 SDS o la pérdida de más de 0.5 SDS de talla en 1 año; 4) en ausencia de talla baja, una VC ≤ -2 SDS¹⁰. Los antecedentes que sugieren posible DGH (aislada o múltiple) son historia de tumor cerebral, irradiación craneal, infecciones del SNC y otras anomalías

des craneofaciales de línea media y/o de la zona hipotálamo hipofisaria y antecedente de traumatismo cerebral. También la consanguinidad y/o tener un miembro afectado en la familia. En ausencia de lo anteriormente expresado se debe considerar el DGH en pacientes que tengan signos de otras deficiencias hipofisarias.

Es importante destacar que los datos auxológicos del paciente deben ser comparados con las curvas de crecimiento de cada país, sobre todo en niños mayores de 6 años y que sería de utilidad que las mismas sean actualizadas cada 20 años, dado el crecimiento secular de la población. Esto último es más marcado en los países en desarrollo ya que los países desarrollados, como los escandinavos parecen haber alcanzado ya su potencial genético de talla. La Organización Mundial de la Salud ha preparado y publicado recientemente tablas prescriptivas de peso y estatura de 0 a 5 años, de carácter internacional¹¹, que incluye datos de peso y estatura de niños seguidos longitudinalmente, desde el nacimiento hasta los 5 años, bajo las normas de la OMS, básicamente son niños sanos, de buen medio socioeconómico, alimentados a pecho exclusivo durante los primeros 4 meses de vida. El Ministerio de Salud ha adoptado, desde octubre de 2007, las nuevas curvas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud para el seguimiento y la atención, individual y poblacional, de los niños entre el nacimiento y los 5 años de edad, y desde los 5 a los 6 años con datos del patrón de crecimiento OMS/NCHS^{12,13}. Desde los 6 a los 19 años se siguen utilizando las curvas previas de Lejarraga y colaboradores¹⁴. La SAP ha adoptado igual criterio. En este año (2009), Lejarraga y col.¹⁵ publicaron nuevas tablas de crecimiento en las que la información de peso y estatura de cero a dos años fue adosada a los datos nacionales, tal como fue publicada en su versión original de la OMS, sin modificación alguna y conservando los datos originales argentinos para los niños mayores de dos años.

Tanto la talla como la velocidad de crecimiento se deben expresar en SDS. La edad ósea se debe evaluar con una radiografía de la mano y muñeca izquierda y generalmente en los niños con DGH se ve un atraso mayor a 2 años en relación a la edad cronológica.

Deficiencia de TRH/TSH

En el periodo neonatal el déficit de hormonas tiroideas produce hiperbilirrubinemia directa, por agravamiento de la hipoductilia biliar intrahepática y favorece el retraso de crecimiento y falla en la ganancia de peso por dificultades de la alimentación. Las hormonas tiroideas juegan un factor importante en la maduración de los glóbulos rojos

asociándose anemia al cuadro clínico. Es infrecuente que el hipotiroidismo central asociado a DMGH dé un cuadro clínico florido de hipotiroidismo congénito. En la infancia y adolescencia el hipotiroidismo agrava el déficit de crecimiento producido por la DGH y contribuye a un mayor retraso de la maduración esquelética (Figura 5), nuevamente es también raro que sea tan grave como para dar signos típicos de hipotiroidismo, tales como piel fría y seca, constipación, mixedema y bradicardia, aunque en algunos pacientes con diagnóstico muy tardío se puede observar un cuadro típico de hipotiroidismo (Figura 6).

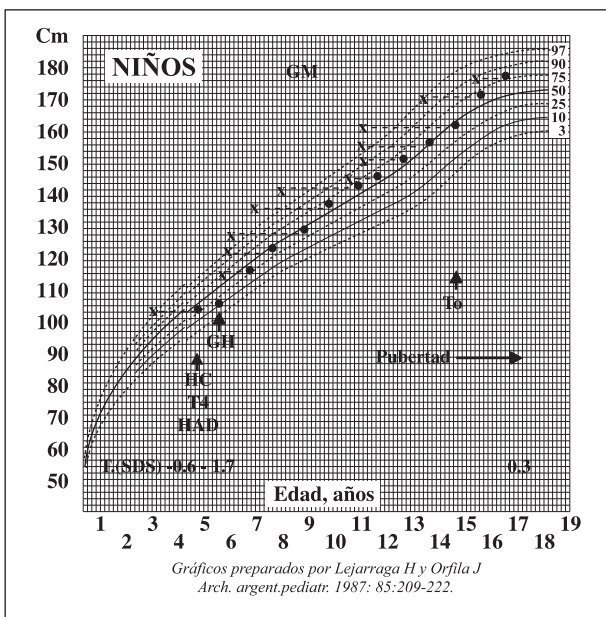


Figura 5: Curva de crecimiento de un niño con DMGH secundario a craneofaringeoma. Las flechas indican el inicio del tratamiento con GH, hidrocortisona (HC), levotiroxina (T4), hormona anti-diurética (HAD) y testosterona (To).



Figura 6: Signos clínicos de una niña con DMGH. Nótese además de los signos de DGH, la facies abotagada y tosca y el mixedema generalizado debido al hipotiroidismo.

Deficiencia de ACTH/Cortisol

En el período neonatal la deficiencia de cortisol es un factor muy importante en la producción de hipoglucemia, ante un neonato con ictericia e hipoglucemia es recomendable evaluar los niveles séricos de cortisol y GH en hipoglucemia. Los niveles séricos de cortisol aumentan inmediatamente ante la hipoglucemia y un valor bajo, debajo de 5 ug/dl confirma la deficiencia de ACTH. La GH puede ser secretada con una demora de varios minutos en presencia de hipoglucemia, por lo que la falta de respuesta de la GH a la hipoglucemia orienta pero no confirma el diagnóstico. Se debe confirmar con pruebas farmacológicas de estímulo de la secreción de GH.

En la niñez y adolescencia, la deficiencia de ACTH/cortisol puede ser asintomática o manifestarse con astenia cansancio, vómitos aislados y dolor abdominal recurrente. El déficit de ACTH/cortisol puede producir hipotensión ortostática con hipovolemia relativa e hiponatremia dilucional por disminución del clearance de agua libre. Los niveles séricos de potasio son normales dado que el sistema renina-angiotensina-aldosterona esta conservado.

Deficiencia de GnRH/gonadotrofinas

El déficit de GnRH/gonadotrofinas en la edad neonatal en el varón puede agravar el micropene y manifestarse por criptorquidia; en la mujer no da síntomas.

Se vuelve a manifestar recién en la edad puberal por ausencia o retardo del inicio puberal y en la mujer amenorrea primaria. Como los esteroides sexuales son los responsables del aumento de frecuencia y amplitud de los picos de hormona de crecimiento, en la edad puberal se intensifica el retardo de crecimiento.

Deficiencia de Prolactina

El déficit de prolactina no da síntomas en la infancia y el nivel de prolactina plasmática sólo sirve para orientar la etiología del déficit, ya que el hipotálamo produce un factor inhibidor de prolactina (dopamina), y en las lesiones hipotalámicas, por ejemplo tumores, el nivel sérico de prolactina se eleva. Sin embargo, cuando el daño es hipofisario (congénito, por alteraciones génicas, o adquirido, por ejemplo por hipofisitis), el nivel sérico de prolactina puede estar disminuido.

Etiología del DGH

Las alteraciones en la síntesis, secreción y bioactividad de la GH son heterogéneas y dependen de variadas causas genéticas y adquiridas. Sin embargo la causa de la DGH, en la mayoría de los pacientes es idiopática. Es decir que no se puede encontrar la causa durante la vida del pa-

ciente. Se ha postulado que en los DAGH idiopáticos habría una deficiencia de GHRH hipotalámico¹⁶. Estudios retrospectivos mostraron el antecedente de problemas perinatales en algunos de estos pacientes. Las etiologías descritas hasta el momento se hallan resumidas en la Tabla 1. En los últimos años modelos espontáneos y experimentales de hipopituitarismo en ratones, llevaron a la identificación y caracterización de nuevos genes que codifican para factores de transcripción necesarios para el desarrollo hipofisario¹⁷. Entre las causas adquiridas de DGH se encuentran los tumores de la región hipotálamo hipofisaria, la radiación de la zona por tratamiento de tumores de fosa posterior y de base de cráneo y las infecciones y traumas del SNC.

Causas congénitas

a) Causas génicas

Entre un 5 y 30% de los pacientes con DGH tienen familiares afectados, lo que sugiere una causa génica. Los DAGH génicos se clasifican en 3 grupos para facilitar su estudio y seguimiento, resumidos en la Tabla 2. El tipo1 se caracteriza por ser de herencia recesiva. El subtipo 1a es la forma más severa de déficit de GH y es causado por deleciones o mutaciones sin sentido del gen GH1. Dado que el sistema inmune nunca estuvo en contacto con la GH, el tratamiento con rhGH genera frecuentemente anticuerpos anti GH, porque la misma es reconocida como una molécula extraña. Son anticuerpos neutralizantes y dificultan el manejo terapéutico. En estos casos puede ser

TABLA 1: ETIOLOGIA DE LA DEFICIENCIA DE GH.

Idiopática	Aislada o múltiple	
Monogenética	Aislada	Gen GH1, Gen Receptor GHRH
	Múltiple	Genes: POUF1, Prop1, Hex1, LHX3, LHX4, SOX2, SOX3
Congénita	Asociada a defectos estructurales del SNC	Agenesia o hipoplasia de adenohipofisis, neurohipófisis ectópica. Agenesia de cuerpo caloso. Displasia septoóptica Holoprosencefalia Quiste aracnoideo
	Asociada a defectos de línea media facial	Paladar hendido, Labio Leporino Incisivo central único
Adquirida	Asociada a noxas perinatales	Presentación podálica, Hipoxia perinatal, TORCH
	Tumores de la zona hipotálamo hipofisaria	Craniofaringeomas, Gliomas, Tumores de células germinales, Adenomas hipofisarios
	Radiación de tumores en otras áreas de SNC	Meduloblastoma, Ependimoma, Tumores nasofaríngeos
	Enfermedades inflamatorias/infiltrativas	Histiocitosis, Hipofisitis Granulomatosis de Wegener Hemocromatosis
	Infecciones SNC Traumatismo de cráneo	TBC, Micosis

TABLA 2: CLASIFICACION DE DAGH MONOGENICA.

DAGH Tipo	Genes afectados	Herencia	Niveles de GH	Fenotipo
Tipo1a	GH1 (mutaciones sin sentido, deleciones)	Recesiva	Ausentes	Severo retraso de talla. Desarrollan Ac. antiGH post tratamiento con rhGH
Tipo1b	GH1 (mutaciones) GHRH (mutaciones)	Recesiva	Bajos	Talla baja mayor a -3 SDS
Tipo2	GH1 (mutaciones sin sentido, o del sitio de splicing)	Dominante	Bajos	Talla baja Un progenitor afectado.
Tipo3	Ninguno hasta ahora	Ligado al X	Bajos	Asociado a agammaglobulinemia ligada al X

efectivo aumentar la dosis de rhGH. Recientemente se ha propuesto el tratamiento con rhIGF1, sin embargo la experiencia en mejorar la talla final es limitada¹⁸. El tipo1b es menos severo y el grado de deficiencia es variable, ya que el paciente secreta GH pero en menor cantidad de lo normal y puede ser causado por alteraciones en el gen GH1 o en el receptor de GHRH, no desarrollan anticuerpos y responden bien al tratamiento con rhGH. En las alteraciones del receptor de GHRH la secreción de GH es menor y el fenotipo es severo, se han descrito predominantemente en pacientes de origen musulmán, aunque también en otras poblaciones¹⁹. El tipo 2, se debe a mutaciones del gen GH1, se hereda en forma autosómica dominante, es la causa génica más frecuente de DAGH, siempre uno de los padres está afectado. El déficit de GH es menos severo que en el tipo1a, y los niveles de GH dependerán del ensayo con que se midan²⁰. En algunas alteraciones moleculares del gen GH1 en las cuales se traduce una proteína anómala se ha propuesto que la acumulación en los somatotropos de las moléculas de GH anómalas pueden causar daño hipofisario y DMGH progresivo, por lo que es importante el seguimiento clínico y bioquímico de estos pacientes²¹. Han sido descritos pocos casos de mutaciones de uno o ambos alelos del gen

GH1 que causan una molécula de GH bioinactiva, es decir pacientes en los cuales niveles séricos de GH normales o altos están asociados a niveles séricos de IGF1 disminuidos y fenotipo de DAGH²²⁻²⁴.

Las alteraciones moleculares descritas hasta el momento en los genes que codifican para factores de transcripción que intervienen en la organogénesis hipofisaria implicadas en el desarrollo de DGHM en el humano, están resumidas en la Tabla 3¹⁷.

Por ejemplo, la mutación del gen que codifica para el factor de transcripción Prop1 se asoció a un fenotipo de deficiencia de GH, TSH, Prolactina, gonadotropinas y el déficit de ACTH es variable y aparece a lo largo de la vida. Es hasta ahora la alteración génica más frecuente asociada al DMGH, especialmente si es familiar²⁵ estos pacientes no presentan malformaciones en el SNC.

Sin embargo hasta el momento la incidencia de alteraciones génicas como causa de DMGH en los casos esporádicos es baja en las series reportadas²⁶⁻²⁷.

b) Defectos estructurales del SNC

Desde el desarrollo de la RMN, la misma se ha transformado en una herramienta sumamente útil en los pacientes con DGH, para evaluar la mor-

TABLA 3: FENOTIPO CLINICO, MODO DE HERENCIA Y HALLAZGOS EN LA RMN EN LAS ALTERACIONES GENICAS DE LOS FACTORES DE TRANSCRIPCION HIPOFISARIOS.

Factor de Transcripción	Déficit hormonal	Herencia	RMN	Presentación
POUF1	GH TSH PROL	Recesiva o dominante	Adenohipófisis pequeña	Congénita sin malformaciones cerebrales
PROP 1	GH, TSH, PROL, LH, FSH, ACTH en la evolución	Recesiva	Adenohipofisis grande que se transforma en hipoplasia adenohipofisaria	Comienzo variable sin malformaciones cerebrales
HEX1	Variable GH sólo ó TSH y CORTISOL Con o sin DI	Recesiva o dominante	Variable DSO o Alteración del cuerpo calloso. Adenohipofisis pequeña o ausente. Neurohipófisis normal o ectópica	Variable DSO Coloboma
LHX3	GH TSH PROL LH FSH ACTH	Recesiva	Variable, Adenohipófisis tamaño variable Lesión hipointensa	Congénita Rigidez de cuello o cuello normal
LHX4	Variable GH TSH ACTH PRO LH FSH o GH aislado	Dominante	Variable Hipoplasia adenohipofisaria Con neurohipofisis ectópica o normal	Congénita Con o sin malformación de Arnold Chiari
SOX 3	Variable GH aislada o múltiple	Ligado al X	Hipoplasia de infundíbulo y adenohipófisis, neurohipófisis ectópica e hipoplasia de cuerpo calloso	Congénita Con o sin retardo psicomotor
OTX2	GH,TSH,LH, FSH,ACTH	Recesiva	Adenohipófisis hipoplásica y neurohipófisis ectópica	Congénita sin otras maformaciones

fología hipotálamo-hipofisaria y medir la altura hipofisaria, que en los niños parece correlacionar con la secreción de GH²⁸.

Las alteraciones hipotálamo-hipofisarias van desde una disminución de la altura de la adenohipófisis hasta ausencia o hipoplasia del tallo hipofisario y neurohipófisis ectópica. Esta última se ubica en la eminencia media o en cualquier nivel del tallo hipofisario (Figura 7).

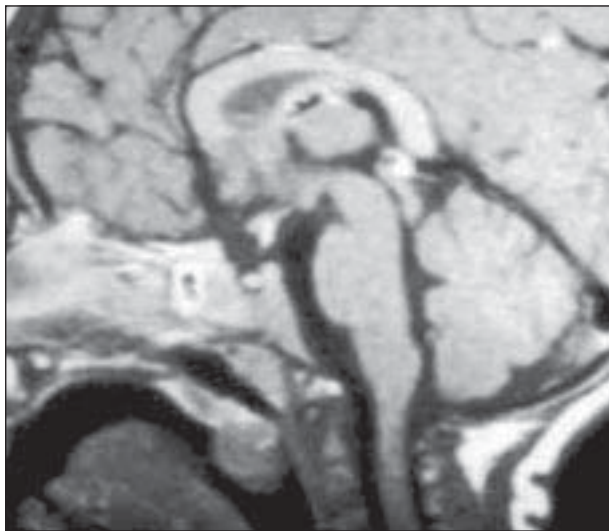


Figura 7: neurohipófisis ectópica, ausencia de tallo hipofisario, e hipoplasia de adenohipófisis.

El origen de la neurohipófisis ectópica y agenesia del tallo hipofisario no se conoce, inicialmente se consideró que podría responder a insultos perinatales, pero su presencia en pacientes sin antecedentes de injuria perinatal, en casos familiares²⁹ y en asociación con otras malformaciones como agenesia del cuerpo calloso, y Arnold Chiari hacen pensar que la mayoría de los casos sean malformaciones. Aparentemente no existe un gen único responsable de la misma ya que se ha visto en pacientes con diferentes alteraciones génicas y en muchos en los que no se encontró ninguna de las alteraciones conocidas hasta el momento.

Los DAGH esporádicos generalmente tienen RMN cerebral normal o con ligera disminución de la altura de la adenohipófisis³⁰ y en una serie se ha descrito que el 75% de los pacientes que mantuvieron la DGH a lo largo del tiempo tuvieron hipoplasia adenohipofisaria³¹. Menos frecuentemente estos pacientes pueden tener ausencia de tallo hipofisario y neurohipófisis ectópica.

Los pacientes con DMGH idiopático pueden tener RMN normal pero es más frecuente que presenten algún grado de alteración en la RMN. Una serie reciente, que evalúa la evolución en el tiempo,

muestra que la prevalencia de DMGH permanente es mayor en pacientes con ausencia del tallo hipofisario y neurohipófisis ectópica en la eminencia media³².

En las alteraciones del gen GH1, la RMN es normal y en las alteraciones del receptor de GHRH, hay una severa hipoplasia de la adenohipófisis secundaria probablemente a una disminución del número y funcionalidad de los somatotropos³³.

En las mutaciones del gen PROP1 se encuentra una hiperplasia hipofisaria en la niñez que se transforma en hipoplasia adenohipofisaria en la vida adulta³⁴. En las alteraciones del POUF 1 generalmente sólo se observa hipoplasia hipofisaria. En el resto de las afectaciones descritas de los otros factores de transcripción, la morfología hipofisaria es sumamente variable, hipoplasia hipofisaria con o sin neurohipófisis ectópica y asociado o no a otras malformaciones del SNC, y por sí misma no orienta al diagnóstico específico.

La displasia septo-óptica es la combinación clínica que asocia alteraciones del nervio óptico y agenesia del septum pellucidum, y un grado variable de hipopituitarismo. Algunos casos, especialmente familiares se han asociado a mutaciones homocigotas inactivantes del gen homeobox HEX1, pero la mayoría son casos aislados sin una etiología clara.

Causas adquiridas

a) Tumores del SNC

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son la segunda enfermedad oncológica en frecuencia en la infancia, el 10-15 % se ubican en la región selar y supraselar³⁵⁻³⁶. La alteración endocrinológica puede ocurrir como consecuencia del compromiso de la función hipotálamo-hipofisaria por la localización del tumor selar o supraselar, como ocurre con el craneofaringeoma, los gliomas del quiasma óptico y germinomas o como resultado de la injuria por radiación o quimioterapia en los tumores de fosa posterior o base de cráneo. Entre las secuelas, una de las más frecuentes es la patología endocrina con una prevalencia mayor al 70%³⁷⁻³⁸.

a.1) tumores del área selar y supraselar *Craneofaringioma*

Constituye una rara malformación embriogénica del área selar con bajo grado de malignidad derivada del ducto craneofaríngeo. Su incidencia se estima en 0.13 a 2 por 100.000 habitantes y representa un 1.2-4 % de todos los tumores intracraneales en la niñez, siendo junto con los gliomas los más frecuentes de la zona supraselar. Presenta una distribución por edad con una curva bimodal con un pico de incidencia entre los 5-

14 años y otro en adultos entre los 65-74 años, sin variaciones según sexo y raza³⁹.

Los craneofaringiomas se caracterizan por presentar un crecimiento lento, pudiendo demorarse el diagnóstico de 1 a 2 años desde la aparición de los primeros síntomas. Clínicamente se presentan con síntomas inespecíficos relacionados con el aumento de la presión intracraneana como cefalea, vómitos, trastornos visuales y con síntomas endocrinológicos, frecuentemente talla baja y falta de desarrollo puberal. La DGH generalmente es múltiple siendo el sector somatotrófico el más frecuentemente afectado, comprometiendo al 75-90 % de los pacientes, la deficiencia de LH-FSH está presente en un 40-60%, de TSH en el 25-65%, de ACTH en un 25% y de ADH en el 17-18%⁴⁰.

En los craneofaringiomas están descriptas distintas alteraciones en la radiografía de perfil de cráneo, como erosión del dorso selar, aumento de tamaño de la silla turca y calcificaciones. Estas últimas son el hallazgo más frecuente pudiendo encontrarse en alrededor de un 60% de los casos. En esto se basa la indicación de pedir Rx de cráneo a todos los niños con retardo de crecimiento. La tomografía computada (TC) es útil en la evaluación de la anatomía ósea y en la identificación de calcificaciones de los componentes sólidos y quísticos de este tumor. La resonancia magnética nuclear (RMN) es particularmente útil para analizar la topografía y estructura del tumor y determinar el compromiso hipotalámico del mismo.

Por su ubicación los tumores pueden clasificarse en supraselares (75%), supra e intraselares (20%) e intraselares (5%). Previamente a la cirugía debe realizarse una evaluación oftalmológica con agudeza visual y campo visual, desde el punto de vista endocrinológico deben evaluarse los ejes hipotálamo-hipofisarios e indicarse tratamiento de las deficiencias detectadas antes del tratamiento del tumor, con excepción de la GH. El tratamiento de este tumor es principalmente quirúrgico con o sin radioterapia adyuvante. Se propone la resección completa siempre que sea posible, reservando la resección parcial seguida de radioterapia para aquellos tumores que invaden el hipotálamo⁴¹. Luego de la cirugía generalmente los pacientes quedan con deficiencia completa de todas las hormonas hipofisarias y requieren tratamiento de reemplazo. Para el tratamiento con rhGH generalmente se espera entre 1 y 2 años después de la cirugía.

Gliomas

Son tumores derivados de células de la glía. Se pueden localizar en los hemisferios cerebra-

les, el cerebelo, el hipotálamo, el quiasma y nervios o tractos ópticos. Los de las vías ópticas, generalmente, astrocitomas pilocíticos, representan aproximadamente un 5% de los tumores de SNC en la edad pediátrica. Típicamente se comporta como un tumor benigno de excelente pronóstico a largo plazo⁴²⁻⁴³.

Los gliomas de las vías ópticas se presentan principalmente en la primera década de vida, en un 60% de los casos antes de los 5 años. El 40-75% involucran al quiasma óptico. Se detectan en un 10-30% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1), y en estos casos suelen ubicarse en los nervios ópticos, tener un curso benigno, con compromiso multifocal y bilateral.

Los pacientes con gliomas hipotálamo quiasmáticos pueden mantenerse asintomáticos o presentar síntomas en función de su localización. La disminución de la visión es el síntoma de presentación más frecuente. La DGH generalmente es múltiple y alrededor de 18% de estos niños pueden presentar pubertad precoz⁴⁴. El diagnóstico se basa en estudio de la visión y RMN cerebral. Cuando la RMN muestra una lesión típica por su aspecto y ubicación, especialmente en pacientes con NF1, no se requiere la realización de una biopsia diagnóstica, que quedará reservada para aquellos casos con imágenes o curso clínico inusuales⁴⁵. Actualmente la terapia de estos tumores es conservadora evitando la radioterapia, por sus efectos adversos en los niños pequeños, usando quimioterapia en pacientes con enfermedad progresiva y cirugía sólo cuando es indispensable.

Tumores de células germinales. (TCG)

Los TCG del sistema nervioso central comparan las características histológicas, genéticas y terapéuticas con aquellos de otras localizaciones. Se clasifican como Germinomas o No germinomatosos (TCGNG) en base a los componentes histológicos y el grado de diferenciación. Los germinomas son el grupo más frecuente (50-70% de los casos), y generalmente son no secretantes. Los TCGNG incluyen a los coriocarcinomas, los tumores del seno endodérmico (tumores del saco vitelino), carcinomas embrionarios y tumores mixtos. Algunos de estos tumores se caracterizan por secretar marcadores específicos, α -fetoproteína y β -HCG que pueden ser medidos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o suero y constituyen herramientas de gran utilidad diagnóstica y para el seguimiento de estos tumores⁴⁶.

Los TCG intracraneales frecuentemente se localizan en la región pineal y/o supraselar y son responsables del 0.4 al 3.4 % de los tumores de sistema nervioso central en pediatría⁴⁶. Tam-

bién se ha descrito su localización exclusiva a nivel del tallo hipofisario que se manifiesta como un ensanchamiento del mismo; cuando se acompañan de DI plantean un dilema diagnóstico en el cual deberán considerarse, para el diagnóstico diferencial a la histiocitosis de células de Langerhans y a las hipofisitis primarias⁴⁷.

Los TCG intracraneales se presentan en el 90% de los casos antes de los 20 años de edad, con un pico de incidencia entre los 10 y los 12 años. En general muestran predominancia en individuos de sexo masculino y el 70 % de los TCG en varones se localiza en la región pineal, mientras el 75% de los TCG en mujeres se ubica en la región supraselar. En un 5-10% de los casos se observa compromiso de ambas regiones (lesiones dobles)⁴⁶.

Los síntomas de presentación dependen de la localización del tumor y su tamaño. Los tumores pineales se presentan con signos de aumento de la presión intracraneana. El compromiso oftalmológico (Síndrome de Parinaud) y la somnolencia se detectan en un 25-50% de los casos. También son frecuentes la ataxia, las convulsiones y los cambios de comportamiento. Las alteraciones endocrinas son infrecuentes en los tumores pineales. Los pacientes con TCG supraselares frecuentemente presentan disfunción hipotálamo-hipofisaria como diabetes insípida (presente en un 49-90% de los casos) y DGHM con hipogonadismo o pubertad precoz, junto a alteraciones oftalmológicas como hemianopsia bitemporal. Los TCG son los tumores del SNC que más frecuentemente se asocian a diabetes insípida en la edad pediátrica y esta puede preceder en varios años la aparición de la imagen en RMN o los otros déficits hipofisarios, razón por la cual ante una diabetes insípida idiopática se deben repetir anualmente imágenes del SNC⁴⁶. Los TCG que secretan β -hCG pueden producir un cuadro de pubertad precoz en el varón. La β -hCG estimula la esteroidogénesis actuando sobre el receptor de LH en las células de Leydig, generando un cuadro clínico de desarrollo de caracteres sexuales secundarios que se caracteriza por la disociación entre los signos de virilización y el volumen testicular. El diagnóstico de los TCG intracraneales se basa en los signos y síntomas clínicos, la presencia de marcadores específicos, la neuroimagen y la evaluación citológica del LCR o histológica de la lesión⁴⁸.

Adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios constituyen la lesión selar más frecuente en adultos, son infrecuentes en niños con un aumento de su inci-

dencia en la adolescencia. Constituyen menos del 3 % de los tumores de SNC en niños. Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios más frecuentes en pediatría, seguidos por los tumores productores de ACTH (enfermedad de Cushing) y los somatotropinomas (gigantismo o acromegalia). Las manifestaciones clínicas dependen de la estirpe tumoral y de la edad de presentación⁴⁹. La determinación de prolactina elevada en el suero, orienta al diagnóstico de prolactinoma y puede evitar una exploración neuroquirúrgica innecesaria, ya que la mayoría responde al tratamiento médico.

En el hipotiroidismo primario de evolución prolongada y sin tratamiento, se produce una hiperplasia de las células tirotróficas hipofisarias que puede ser indistinguible de un macroadenoma hipofisario en la RMN. Si bien el cuadro clínico con signo-sintomatología compatible con severo hipotiroidismo orienta al diagnóstico, es imprescindible ante un paciente con una masa hipofisaria, como dijimos, realizar un estudio endocrinológico completo para descartar una disfunción glandular periférica como causa de hiperplasia hipofisaria y de esa forma evitar una cirugía agresiva innecesaria⁵⁰.

a.2) tumores fuera del área selar y supraselar

La radioterapia utilizada para el tratamiento de una variedad de tumores intracraneales, meduloblastomas, ependimomas, tumores de base de cráneo, retinoblastomas, puede producir disfunción neuroendócrina cuando el eje hipotálamo-hipofisario se encuentra en el campo de la radiación⁵¹⁻⁵².

La neurotoxicidad inducida por la radiación depende de la dosis total de radiación, el número y tamaño de las fracciones, el periodo de tiempo entre fracciones, el tiempo total en que se administra y la edad del paciente al recibir el tratamiento⁵¹⁻⁵².

Se postula que los efectos de la radioterapia sobre la función hipotálamo-hipofisaria son ejercidos a través del daño provocado a nivel del hipotálamo que es más sensible a la radiación. Con dosis mayores a 60 Gy el daño por radiación afecta también a la hipófisis. El daño hipofisario se pone en evidencia por la falta de respuesta de GH, LH/FSH y TSH a los estímulos directos con GHRH, LHRH y TRH exógenos respectivamente. El daño hipotalámico se caracteriza por patrones de respuesta demorados a estos estímulos y aumento de los niveles de prolactina (PRL), debido a una reducción del factor hipotalámico inhibitorio de la PRL (dopamina).

Con dosis de radiación menores a 40Gy y particularmente en aquellos que reciben radio-

terapia craneal profiláctica por leucemia (18-24Gy) donde la deficiencia de hormona de crecimiento (DHC) es generalmente la única manifestación del daño provocado por la radioterapia, se ha sugerido que el hipotálamo podría ser el sitio predominante del efecto deletéreo con disfunción de las células somatotropas dependiente de tiempo, y como resultado de la atrofia de éstas células debida a la reducida liberación de GHRH. Sin embargo estudios recientes sugieren un daño directo de las células hipofisarias inducido por la radioterapia. El efecto deletéreo de la radioterapia es progresivo observando un aumento en la incidencia y severidad de las deficiencias hormonales al aumentar el intervalo de tiempo de seguimiento. Esto podría atribuirse a la atrofia hipofisaria por pérdida de las acciones tróficas de los factores hipotalámicos o a efectos tardíos directos sobre la hipófisis. La secreción de GH es más vulnerable al efecto de la radioterapia. La severidad y la rapidez en la que la radioterapia produce DHC es dosis y tiempo dependiente. Una dosis de radioterapia externa >30 Gy típicamente producen DHC dentro de los 5 años posteriores al tratamiento; con dosis menores (entre 18-24 Gy) la DHC puede aparecer luego de 10 años o más. La DHC secundaria a radioterapia usualmente es permanente. Con dosis bajas puede observarse respuesta normal en las pruebas de estímulo, pero una disminución en la secreción espontánea de GH en 24 hs. Con dosis por encima de 27 Gy tanto la respuesta a estímulos como la secreción de GH en 24 hs se ven afectadas. Cuando el daño es hipotalámico puede no ser evidenciado si se realizan pruebas que estimulan directamente la hipófisis, por lo que puede requerirse la prueba de hipoglucemia insulínica para evidenciarlo⁵¹.

La función gonadotrófica es mas resistente a la radioterapia, sin embargo se han reportado alta incidencia de hipogonadismo hipogonadotrófico con dosis > a 50 Gy. Las dosis de radioterapia entre 18-24 Gy pueden asociarse a pubertad precoz o temprana predominantemente en niñas. Dosis mayores, entre 25-47Gy se han visto asociadas a pubertad precoz en ambos sexos. Los mecanismos por los cuales la radioterapia produce pubertad precoz o temprana se piensan que son debidos a una reducción en el tono inhibitorio GABAérgico.

El eje hipotálamo-hipofiso-adrenal parece ser relativamente resistente a la radioterapia con dosis menores de 50 Gy y no habría reportes de insuficiencia después de radioterapia corporal total. En contraste la frecuencia de deficiencia de ACTH se incrementa significativamente luego de dosis de radioterapia superiores a 50 Gy.

El eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo parece ser el menos vulnerable al daño producido por la radioterapia y es altamente dosis dependiente. No se ha descrito hipotiroidismo secundario franco luego de la dosis de radioterapia intracranial profiláctica usada en la LLA (18-24 Gy) o luego de la radiación corporal total. Una mayor incidencia de hipotiroidismo secundario franco se observa con dosis de radioterapia mayores a 50 Gy. Hay que tener en cuenta que en los tumores en los que se usa radioterapia craneoespinal, se presenta hipotiroidismo primario y mayor frecuencia de nódulos y cáncer de tiroides, vinculados a la radiación tiroidea, por lo que se sugiere un seguimiento estricto de la función tiroidea y ecografías tiroideas anuales.

La hiperprolactinemia inducida por la radioterapia es debida a una reducción del efecto inhibitorio de la dopamina. Este aumento de la PRL ha sido descrito en ambos sexos y en todos los grupos etarios, siendo más frecuente en mujeres adultas y luego de dosis de radioterapia mayores de 40 Gy, mientras que en los niños es mucho menos frecuente. En general la hiperprolactinemia inducida por radioterapia es asintomática, aunque ocasionalmente puede ser suficientemente severa como para comprometer la secreción de gonadotrofinas y causar retardo puberal, detención de la pubertad en los niños, disminución de la libido e impotencia en varones adultos y galactorrea y/o amenorrea en mujeres adolescentes y adultas.

Los agentes usados en el tratamiento quimioterápico pueden ejercer efectos inhibitorios sobre el crecimiento. Los mecanismos postulados para explicar estos efectos son la amplificación del daño por radioterapia, el impedimento en la producción hepática de IGF1 o en su acción a nivel del cartílago de crecimiento.

b) Otras afecciones del área selar y supraselar

b.1) Hipofisitis

La Hipofisitis primaria es un proceso inflamatorio que afecta a la glándula hipófisis. Inicialmente se consideraba restringida a las mujeres en relación al embarazo, pero actualmente se sabe que puede ocurrir tanto en niños como en adultos de ambos sexos⁵³. Se distinguen tres tipos: linfocitaria (variante más frecuente), granulomatosa y xantomatosa. A su vez la hipofisitis linfocitaria puede limitarse a la adenohipofisis (adenohipofisitis), entidad más frecuente en mujeres en relación al embarazo; afectar el tallo y la hipófisis posterior (infundibuloneurohipofisitis), más frecuente en hombres jóvenes y niños; o comprometer toda la hipófisis (panhipofisitis) que afecta preferentemente a niños y adoles-

centes. El motivo de consulta más frecuente es cefalea por efecto de masa (50-70%), con disturbios de la visión (40%). El hipopituitarismo está presente en el 66-97% de los casos, con compromiso preferencial de la secreción de ACTH, luego TSH y gonadotropinas y menos frecuentemente deficiencia de GH y alteración de los niveles séricos de prolactina. El compromiso neurohipofisario se caracteriza por la presencia de diabetes insípida permanente. En el 20 a 50 % de los casos se describen otras condiciones autoinmunes asociadas. La presencia de marcadores séricos ha sido extensamente estudiada, pero aún hay poca especificidad en los hallazgos. La historia natural es hacia la progresión de la inflamación y fibrosis y luego atrofia, aunque se describen casos de remisión espontánea. En etapas tempranas los glucocorticoides se han mostrado efectivos en reducir el tamaño de la masa sellar y mejorar los síntomas de disfunción endocrina y la cefalea, la cirugía se reserva para los casos en que es necesario aliviar los síntomas compresivos.

b.2) Histiocitosis

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL), es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de histiocitos dendríticos anormales acompañados por infiltrados de linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y una gran producción de diversas citoquinas que resultan en la destrucción de una variedad de tejidos (hueso, hígado, pulmón, piel, bazo, medula ósea y ganglios linfáticos)⁵⁴. La infiltración de la región hipotálamo-hipofisaria ha sido reportada en autopsia en 5-50% de los pacientes con HCL. Se especula que las condiciones locales de la región hipotálamo-hipofisaria, altamente vascularizada favorece la infiltración histiocítica. En estos casos la diabetes insípida (DI) es la disfunción endócrina más común con una frecuencia variable del 10-50%. La disfunción de la adenohipófisis ocurre más frecuentemente en pacientes que ya presentan DI, siendo la deficiencia de hormona de crecimiento la segunda alteración endócrina más frecuente. Los déficits hormonales pueden aparecer durante el seguimiento a largo plazo⁵⁴.

El diagnóstico es histológico, y el tratamiento depende de una combinación de anti-inflamatorios y quimioterapia.

b.3) Injuria cerebral post-traumática (ICT)

El hipopituitarismo es una complicación común luego de la ICT en los sobrevivientes a largo plazo. Esta entidad estaba reconocida en adultos y recientemente se comenzó a reconocer en niños y adolescentes aunque hay pocos

estudios sistemáticos hasta el momento. En el primero⁵⁵ la prevalencia de disfunción hipofisaria fue de 10.4% y en la fase aguda 7/30 pacientes tuvieron diabetes insípida e hipotiroidismo que se resolvieron luego de 6 meses y 2/30 pacientes tuvieron DGH y ACTH luego de 12 meses. En el otro reporte⁵⁶ 42% cumplieron los criterios de DGH luego de 30 meses de seguimiento. Los hallazgos típicos en la RMN son la ausencia de tallo hipofisario, con neurohipófisis ectópica e hipoplasia adenohipofisaria (Figura 3) y se hacen visibles varios meses después del episodio traumático, aunque pueden no estar presentes. En un análisis de los resultados recopilados durante un período de 20 años (1986-2006) de la base de datos de Pfizer International Growth Study se describen 141 casos de DGH secundario a ICT, esto es mucho menos de lo que se esperaría de acuerdo a la incidencia probable de ICT en el mismo período.

No están claro si la incidencia de hipopituitarismo es menor en los niños o si hay un subdiagnóstico de la entidad en este grupo etario. Las deficiencias de otras hormonas en los pacientes registrados fueron 30% TSH, 24% ACTH, 17% LH y FSH y 10% ADH. (KIGS datos no publicados 2006). En general la presencia de diabetes insípida inicial se asocia a una evolución tórpida del paciente. Los mecanismos descriptos incluyen compresión de la glándula hipofisaria causada por cambios en la presión intracraneal secundaria al edema cerebral, hemorragia o fractura.

Las alteraciones endocrinológicas tienen mucha importancia en la recuperación de los pacientes, siendo prioritario en el período agudo diagnosticar por ejemplo una diabetes insípida o una insuficiencia suprarrenal que puede poner en riesgo la vida del paciente, si no se tratan inmediatamente. Además dado el hecho de que puede haber recuperación de funciones luego del período agudo y aparición de deficiencias en forma evolutiva, es mandatorio el seguimiento cada 3 a 6 meses durante los primeros 2 a 3 años postraumatismo.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Finalmente ante un paciente que cumple los criterios clínicos y auxológicos arriba mencionados antes de iniciar los estudios específicos para confirmar DGH, hay que descartar las otras causas de talla baja, especialmente todas las enfermedades crónicas que pueden cursar con talla baja, es necesario realizar una rutina completa descartando enfermedad celíaca, patología cardíaca, respiratoria y renal, y en las niñas cariotipo para descartar síndrome de Turner. Las alteraciones de las proporciones corporales, así

como el aspecto físico orientarán a la posibilidad de una displasia esquelética, obligando a realizar radiografías de columna y huesos largos. Además es necesario realizar estudios hormonales basales para diagnosticar y tratar la deficiencia de TSH y ACTH.

Como se analiza extensamente en otro capítulo de esta revista se usan pruebas de estimulación de la secreción de GH para evaluar la respuesta máxima de GH que se libera en respuesta a un estímulo farmacológico. Una vez confirmado el DGH es imprescindible realizar RMN cerebral con dos objetivos, el primero es descartar la presencia de tumores de la región sellar y el segundo evaluar la morfología de la zona hipotálamo hipofisaria que puede aportar datos que orienten al diagnóstico etiológico.

Un tercer nivel de estudio es la investigación de los genes que intervienen en el eje GH/IGF1 de acuerdo a los datos clínicos, bioquímicos y de imágenes.

Una vez que el diagnóstico de DGH ha sido confirmado, el tratamiento se realiza, usando dosis de reemplazo de GH recombinante humana (rhGH) por vía subcutánea. El principal objetivo es normalizar la talla durante la infancia y alcanzar una talla adulta normal⁵⁷.

Si es una DMGH se reemplazan con dosis sustitutivas los otros déficits hormonales, generalmente esto se hace previo al inicio de la rhGH, pero hay casos donde los demás déficits aparecen en el tiempo por lo que es mandatorio un seguimiento estrecho tanto clínico como bioquímico del paciente. En la edad adecuada al inicio puberal, si esta no se produce se agregarán esteroides sexuales.

La seguridad en el tratamiento con GH ha sido cuidadosamente monitoreada y los eventos adversos ampliamente investigados⁵⁸⁻⁶¹.

Los datos evaluados de la experiencia clínica en el uso de la rhGH como terapia de reemplazo en DGH han demostrado la seguridad de este tratamiento. El tratamiento con rhGH puede desenmascarar un hipotiroidismo central⁶² razón por la cual es importante reevaluar la función tiroidea 3 meses después de iniciado el mismo, pero los efectos adversos son raros en la edad pediátrica. Ellos incluyen hipertensión intracraneal benigna, ginecomastia prepuberal, artralgia y edema articular. El manejo de estos efectos adversos puede requerir la disminución o aun suspensión transitoria de la GH.

En ausencia de otros factores de riesgo, no hay evidencia de que el riesgo de leucemia o recurrencia de tumores esté aumentado en pacientes que han recibido tratamiento con rhGH. Los pacientes sobrevivientes de cáncer que recibieron GH tuvieron un leve aumento de la in-

cidencia de 2° tumor pero esto es incluyendo los meningiomas que son tumores benignos del SNC, respecto a la aparición de segundo tumor maligno el riesgo es igual que los pacientes que no recibieron rhGH⁶³⁻⁶⁵.

Los niños con causas orgánicas de DGH tienen un riesgo aumentado de epifisiolisis de la cabeza del fémur y requieren un monitoreo estrecho de la presencia de dolor en miembros inferiores. Hay que evaluar la presencia de escoliosis porque también ha sido descripta progresión o aparición de la misma.

Finalmente el tratamiento con rhGH disminuye la sensibilidad a la insulina en forma dosis dependiente y en general no hay alteraciones del metabolismo hidrocarbonado con las dosis de reemplazo usadas en DGH.

Persiste una farmacovigilancia constante llevada a cabo por los laboratorios que producen rhGH y por los organismos nacionales de control de medicamentos para realizar seguimiento de la aparición de estos o nuevos efectos adversos en niños y adolescentes bajo tratamiento con rhGH.

CONCLUSION

En el período neonatal la presencia de ictericia, hipoglucemia y micropene debe alertar al diagnóstico de DGH, permitiendo un tratamiento adecuado que evite daño cerebral posterior secundario a hipoglucemias. En la infancia y adolescencia el control estricto del crecimiento y desarrollo puberal permitirá descubrir en forma temprana las patologías causantes de la talla baja y efectuar un tratamiento precoz de las mismas.

La DGH no es la causa más frecuente de talla baja, pero si es una causa tratable de la misma, y su diagnóstico precoz puede permitir descubrir la presencia de un tumor cerebral subyacente previo a la aparición de signos de hipertensión endocraneana, que generalmente se asocian a tumores en estadios avanzados con lesiones irreversibles de la vía óptica.

Finalmente el tratamiento adecuado del DGH permitirá mejorar el crecimiento en la infancia y alcanzar una talla adulta dentro del rango genético que permita el adecuado desarrollo psicossocial del paciente.

LECTURA RECOMENDADA

1. Rizzotti K, Lovell-Badge R. Early development of the pituitary gland: induction and shaping of Rathke's pouch. *Rev Endocrinol Metab Dis* 2005;6:161-172.
2. Baumann G, Stolar MW, Amburn K et al. A specific GH binding protein in human plasma: initial characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:134-141.
3. Yakar S, Liu JL, Stannard B et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7324-7329.

4. Sjögren K, Liu JL, Blad K et al. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7088-7092.
5. Stratikopoulos E, Szabolcs M, Dragatsis I, et al. The hormonal action of IGF1 in postnatal mouse growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(49):19378-83.
6. Rona RJ, Tanner JM. Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. *Arch Dis Child* 1977;52:197-208.
7. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP et al. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J* 1977;2:427-430.
8. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D et al. Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994;125:29-35.
9. Wit JM, Kamp GA, Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res* 1996;39:295-302.
10. Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3993.
11. World Health Organization. WHO Child Growth Standards. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. NLM classification: WS 103. Geneva; 2006.
12. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007; 85 (9):660-7.
13. Evaluación del estado nutricional de niñas, niños y embarazadas mediante antropometría Elvira Calvo ... [et.al.]. - 1a ed. - Buenos Aires : Ministerio de Salud de la Nación, 2009. ISBN 978-950-38-0093-5.
14. Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch Argent Pediatr* 1987; 85:209-222.
15. Lejarraga H, del Pino M, Fano V et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(2):126-133 / 126.
16. Grossman A, Savage MO, Wass JAH et al. Growth hormone-releasing factor in growth hormone deficiency: demonstration of a hypothalamic defect in growth hormone release. *Lancet* 1983;2:137-138.
17. Mehta A, Dattani MT. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(1):191-206.
18. Cogan JD, Phillips JA 3rd: GH1 gene deletions and IGHD type 1A. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006; 3 Suppl 3:480-8.
19. Desai MP, Upadhye PS, Kamijo T et al. Growth hormone releasing hormone receptor (GHRH-r) gene mutation in Indian children with familial isolated growth hormone deficiency: a study from western India. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:955-973.
20. Marino R, Chaler E, Warman M et al. The serum growth hormone (GH) response to provocative tests is dependent on type of assay in autosomal dominant isolated GH deficiency because of an ARG (183)HIS (R183H) GH-I gene mutation. *Clin Chem* 2003;49(6 Pt 1):1002-5.
21. Mullis PE, Robinson ICAF, Salemi S et al. Isolated autosomal dominant growth hormone deficiency: an evolving pituitary deficit? A multicenter follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2089-2096.
22. Takahashi Y, Shirono H, Arisaka O et al. Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. *J Clin Invest* 1997;100:1159-1165.
23. Takahashi Y, Chihara K. Short stature by mutant growth hormones. *GH IGF Res* 1999;9 (Suppl B):37-40.
24. Besson A, Salemi S, Deladoëy J et al. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2493-2499.
25. Vieira TC, Boldarine VT, Abucham J. Molecular analysis of PROP1, PIT1, HESX1, LHX3, and LHX4 shows high frequency of PROP1 mutations in patients with familial forms of combined pituitary hormone deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(7):1097-103.
26. Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(9):3329-36.
27. Rainbow LA, Rees SA, Shaikh MG et al. Mutation analysis of POUF-1, PROP-1 and HESX-1 show low frequency of mutations in children with sporadic forms of combined pituitary hormone deficiency and septo-optic dysplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(2):163-8.
28. Nagel BH, Palmbach M, Petersen D, et al. Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion. *Eur J Pediatr* 1997;156:758-763.
29. Hamilton J, Chitayat D, Blaser S, et al. Familial growth hormone deficiency associated with MRI abnormalities. *Am J Med Genet* 1998;80:128-132.
30. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol*. 2005; 35(11):1045-55.
31. Bozzola M, Mengarda F, Sartirana P et al. Long-term follow-up evaluation of magnetic resonance imaging in the prognosis of permanent GH deficiency. *Eur Journal Endocrinol* 2000;143: 493-496.
32. Chen S, Leger J, Garel C et al. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2408-2413.
33. Murray RA, Maheshwari HG, Russell EJ, et al. Pituitary hypoplasia in patients with a mutation in the growth hormone releasing hormone receptor gene. *AJNR* 2000;21:685-689 33.
34. Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2200-2206.
35. Young G, Toretsky JA, Campbell AB et al. Recognition of common childhood malignancies. *Am Fam Physician* 2000; 61: 2144-2154.
36. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol* 2009; 92: 87-98.
37. Sklar CA. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood. *Growth Gen Horm* 2001; 17: 37-42.
38. Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34:769-789.
39. Karavitaki N, Wass JAH. Craniopharyngiomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37:173-193.
40. Müller HL. Childhood craniopharyngioma. *Horm Res*. 2008; 69: 193-202.
41. Puget S, Garnett M, Wray A, et al. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg* 2007; 106 (suppl 1) 3-12.
42. Shamji MF, Benoit BG. Syndromic and sporadic pediatric optic pathway gliomas: review of clinical and histopathological differences and treatment implications. *Neurosurg Focus* 2007;23: E3.
43. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R et al. Neurofibromatosis tipo1 y gliomas de vías ópticas. Una serie de 80 pacientes. *Rev Neurol* 2008; 46: 530-536.
44. Rivarola MA, Belgorosky A, Mendilaharsu H et al. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: Organic central precocious puberty. *Acta Paediatr* 2001; 90: 751-756.
45. Binning MJ, Liu JK, Kestle JRW, et al. Optic pathway gliomas: a review. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E2.
46. Echeverría ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *The Oncologist* 2008; 13: 690-699.
47. Rupp D, Molitch M. Pituitary stalk lesions. *Curr Opin Endocrinol Diabet Obes* 2008; 15: 339-345.
48. Sawamura Y, Ikeda J, Shirato H, et al. Germ cell tumours of the central nervous system: treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes. *Eur J Canc* 1998; 34:104-110.
49. Jagannathan J, Dumont AS, Jane JA, et al. Pediatric sellar tumors: diagnostic procedures and management. *Neurosurg Focus* 2005; 18: E6.

50. Ciaccio M, Belgorosky A, Iorcansky S, et al. Hiperplasia hipofisaria que remedaba un macroadenoma en un niño con hipotiroidismo primario adquirido. *Arch Arg Pediatr* 2002; 100:500-504.
51. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. Revisited. *Endocr Dev* 2009; 15:1-24.
52. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: Clinical features, diagnosis and Management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 235-61.
53. Rivera J.A. Lymphocytic hypophysitis: Disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary* 2006;9:35-45.
54. Naduri VR, Barreille P, Pritchard J, et al. Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans'cell histiocytosis. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 509-515.
55. Einaudi S, Matarazzo P, Peretta P, et al. Hypothalamo-hypophysial dysfunction after traumatic brain injury in children and adolescents: a preliminary retrospective and prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 691-703.
56. Niederland T, Makovi H, Gal V, et al. Abnormalities of pituitary function after traumatic brain injury in children. *J Neurotrauma* 2007; 24: 119-127.
57. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee 2003 Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003; 143:415-421.
58. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, et al. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence-Part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *GH & IGF Res* 2002;12:323-341.
59. Clayton PE, Cowell CT. Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy-a review. *GH & IGF Res* 2000;10:306-317.
60. Wyatt D. Lessons from the National Cooperative Growth Study. *Eur J Endocrinol* 2004;151 S55-S59.
61. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, Idiopathic Intracranial Hypertension and Slipped Capital Femoral Epiphysis during Growth Hormone Treatment: A Safety Update from the KIGS Database *Horm Res* 2007;68(suppl 5):41-47.
62. Agha A, Walker D, Perry L, et al. Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients. *Clin Endocrinol* 2007;66 72-77.
63. Fisher DA, Job JC, Preece MA, et al. Leukemia in patients treated with growth hormone. *Lancet* 1988;1159-1160.
64. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 3136 - 3141.
65. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3494-3498.