Respuesta al factor liberador en niños con deficiencia de hormona de crecimiento

Hernán García B.¹; Ricardo Silva A.¹; Angélica Boric S.²;
Alejandra Avila A.³; Medardo Burgueño A.⁴; Fernando Cassorla G.¹

Growth hormone response to releasing factor in growth hormone deficient children

Growth hormone releasing factor (GRF), is a peptide of 44 aminoacids produced in the hypothalamus which stimulates the secretion of growth hormone (GH) by the pituitary gland. This factor was administered to 21 pre-pubertal children with growth hormone deficiency (12 boys and 9 girls), with mean chronological age of 8.9 ± 3.5 years, and mean bone age 5.6 ± 2.6 years. The diagnosis of growth hormone deficiency was based upon a GH response under 7 ng/ml to two stimulation tests, height 2 S.D. or greater below the mean, and growth velocity below 4.5 cm per year. A positive response to the GRF test was defined as an increment in GH levels greater than 4 times the coefficient of variation of the assay used. There was a positive response to GRF in 13 of 21 patients (62%). The peak GH level in response to GRF was 7.2 ± 10.8 ng/ml, and it was observed between 5 and 30 minutes after GRF administration. The positive response to GRF in 62% of our growth hormone deficient patients suggests that most of them have a hypothalamic defect and not a pituitary disorder. These patients might benefit from long-term treatment with GRF.

(Key words: growth disorders, growth hormone, pituitary, somatotropin, growth hormone, releasing factor.)

La hormona de crecimiento (GH) o somatotropina es secretada en forma pulsátil por la hipófisis. La regulación de los pulsos de GH es la resultante de la liberación intermitente de dos péptidos producidos en el hipotálamo: uno que estimula la secreción de la hormona de crecimiento, llamado factor liberador u hormona liberadora de somatotropina (GRF), y otro que la inhibe, denominado somatostatina, cuya interrelación produce estimulación o inhibición

neta sobre los somatotropos hipofisarios, que son las células encargadas de la síntesis y secreción de GH (figura 1).

La deficiencia de GH obedece a diferentes causas, que pueden afectar al hipotálamo, la hipófisis o ambos. El único tratamiento disponible actualmente para estos pacientes es la administración de somatotropina, que tiene un costo muy elevado, por lo que es poco accesible para la mayoría de nuestros pacientes. Cabe mencionar que la talla final de niños con deficiencia, no tratados, es de alrededor de 4 desviaciones estándar bajo la media, lo que refleja la importancia de tratar oportunamente a estos pacientes.

La hormona liberadora es un péptido hipotalámico de 44 aminoácidos que ha sido sintetizado recientemente. Se ha estudiado la respuesta al estímulo con factor liberador en voluntarios adultos normales, en niños y adolescentes normales y en niños con deficiencia de GH. Un porcentaje significativo de pacientes con deficiencia de GH responde al estímulo con factor liberador, lo que sugiere que la mayor parte de estos pacientes tiene una falla en la señal hi-

1. Instituto de Investigaciones Materno-Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital San Borja-Arriarán.
2. Bioquímica. Instituto de Investigaciones Materno-Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital San Borja-Arriarán.
3. Enfermera. Instituto de Investigaciones Materno-Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital San Borja-Arriarán.
4. INTA, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

Proyecto financiado a través de FONDECYT 91-1020.

Figura 1: Regulación de la secreción de hormona de crecimiento. El factor liberador (GRF) estimula, mientras que la somatostatina inhibe su secreción.

potalámica que controla la secreción de GH, más que un defecto hipofisario¹⁻⁷.

En base a estos resultados, el factor liberador ha sido usado en forma crónica como agente terapéutico en algunos pacientes con deficiencia de GH^{8,9}, en especial en casos que han mostrado respuesta positiva al estímulo con el mismo. Por lo tanto, la prueba con la hormona liberadora se ha empleado para identificar los pacientes en quienes podría considerarse esta alternativa terapéutica.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar la respuesta de GH a la estimulación con factor liberador en un grupo de niños prepúberales con deficiencia de hormona de crecimiento.

Material y Métodos

Se administró factor liberador a 21 niños prepúberales (12 mujeres) con deficiencia de hormona de crecimiento, que no habían recibido tratamiento antes del estudio. Todos los pacientes cumplieron con los siguientes criterios: talla < 2 DE bajo la media de las tablas del NCHS (Z SD: $-4,2 \pm 1,6$), velocidad de crecimiento inferior a 4,5 cm/año, respuesta inferior a 7 ng/ml a dos

pruebas de estímulo para GH (con clonidina o L-dopa e insulina) y ausencia de otra enfermedad. El déficit de GH fue considerado idiopático en 20 pacientes y secundario a craneofaringioma en uno. La edad cronológica promedio fue de $8,9 \pm 3,5$ años y la edad ósea promedio fue de $5,6 \pm 2,6$ años. Las características clínicas de estos pacientes se muestran en la tabla 1.

El peso de nacimiento promedio fue de $3\,222 \pm 928$ g. El antecedente de asfisia perinatal o parto traumático estuvo presente en dos de los pacientes estudiados. El examen físico no demostró la presencia de estigmas genéticos en ninguno de ellos. Ninguno de los pacientes mostraba signos de desarrollo puberal (ausencia de desarrollo mamario y vello pubiano en las niñas; volumen testicular inferior a 3 ml en los varones). En todos se realizó hemograma, perfil bioquímico, carotinemia, estudio de función tiroidea (T4 y TSH), cortisol y cromatina nuclear. Excepto por un varón con hipotiroidismo confirmado y tratado con L-tiroxina antes de la prueba con factor liberador, los demás estaban libres de otras deficiencias hormonales. En cinco de nueve mujeres se realizó cariograma. Todos estos exámenes resultaron normales. En 14 de 21 pacientes se efectuó tomografía axial computadorizada (TAC).

La hormona de crecimiento se determinó durante al menos dos pruebas de estímulo; una con clonidina ($100 \mu\text{g por m}^2$ vía oral) o L-dopa (125 mg vía oral en niños con peso $\leq 10 \text{ kg}$ y 250 mg si éste era mayor), y otra con insulina ($0,05$ a $0,1 \text{ u} \cdot \text{kg}$ de peso ev). Ambas se efectuaron por la mañana, en ayunas, tomándose muestras para medición de GH a los 0 - 15 - 30 - 60 - 90 y 120 minutos.

La prueba con factor liberador también se realizó por la mañana, en ayunas. Consistió en la administración de GRF (GHRH 1-44 NH₂, Bachem, Inc. Torrance, CA) en dosis de $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}$ ev, con muestras para GH a los 0 - 5 - 10 - 15 - 30 - 45 y 60 minutos.

Para la medición de hormona de crecimiento en plasma se usó un radioinmunoensayo comercial con segundo anticuerpo (DPC), cuyo coeficiente de variación intraensayo fue de 5% e interensayo de 7%. Se definió como respuesta positiva a la prueba con factor liberador, un aumento en los niveles de hormona de crecimiento mayor de 4 veces el coeficiente de variación del RIA utilizado⁷.

Resultados

Se observó una respuesta positiva a la prueba de estímulo con factor liberador en 13 de los 21 pacientes (62%) (tabla 2). La respuesta máxima ($17,2 \pm 10,8 \text{ ng/ml}$) a la prueba se obtuvo entre los 5 y 30 minutos en todos los pacientes (figura 2).

La TAC fue normal en 10 pacientes. En tres se demostró un aracnoidocele selar y en uno un craneofaringioma operado. En los tres pacientes con aracnoidocele selar la respuesta a la prueba con factor liberador fue positiva, mientras que en el

Tabla 1

Principales características clínicas de los pacientes con déficit de somatotropina y respuesta máxima al estímulo con hormona liberadora

Paciente	Sexo	Edad (años)	Edad ósea (años)	Talla Z DE	GH máx (ng/ml)
1	M	3,2	2,0	-2,6	20,0
2	F	3,4	2,2	-4,5	3,6
3	M	3,9	1,1	-7,3	0,5
4	M	4,1	3,1	-2,2	1,5
5	F	5,5	4,2	-6,0	1,0
6	M	6,5	2,8	-6,5	5,8
7	M	7,2	3,4	-4,5	16,5
8	M	7,3	3,6	-2,0	25,9
9	M	8,5	6,5	-3,1	40,6
10	F	8,7	3,7	-5,3	11,6
11	M	9,0	7,0	-2,0	15,3
12	F	9,8	7,2	-3,9	0,9
13	M	10,1	6,6	-4,7	1,6
14	F	10,3	7,8	-3,0	30,0
15	F	11,6	8,6	-3,9	1,0
16	M	11,6	8,8	-2,3	27,5
17	F	11,7	8,8	-4,5	9,2
18	F	11,8	5,9	-6,5	1,6
19	M	12,0	6,8	-3,4	10,5
20	M	13,5	7,5	-4,6	1,0
21	F	16,8	10,5	-6,1	12,7

GH: somatotropina.

Tabla 2

Respuesta a la prueba con hormona liberadora de somatotropina en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento

Pacientes	n	%	GH basal (ng/ml)	GH máximo (ng/ml)
GRF (+)	13	62	1,3 ± 1,1	17,2 ± 10,8
GRF (-)	8	38	0,8 ± 0,4	1,1 ± 0,4

GH : hormona de crecimiento.

GRF : factor liberador de hormona de crecimiento.

(+) : respuesta positiva.

(-) : respuesta negativa.

paciente con craneofaringioma no hubo respuesta.

No hubo efectos indeseables a la inyección de factor liberador. Los parámetros hemodinámicos se mantuvieron estables durante la prueba. Al finalizar ésta los pacientes fueron enviados a sus hogares, no refiriendo ningún problema posterior.

Comentario

Nuestro estudio demostró respuesta positiva al estímulo con factor liberador en 13 de 21 niños prepuberales con deficiencia de hormona de crecimiento (62%). Ello sugiere que un porcentaje importante de estos pacientes podría beneficiarse con un tratamiento crónico con factor

Figura 2: Concentración sérica de somatotropina 5, 10, 15, 30 y 60 minutos después de la administración de hormona liberadora en pacientes con respuestas positiva (+) y negativa (-).

liberador, lo que tiene implicaciones tanto médicas como económicas.

La existencia de un factor liberador de hormona de crecimiento había sido sospechada desde 1950^{1,2}. Su identificación como un péptido de 44 aminoácidos y su secuencia aminoacídica fue descubierta en 1982 por dos grupos de investigadores que estaban trabajando en forma independiente^{3,4}.

Diversos autores han descrito que la administración de factor liberador es capaz de estimular la liberación de GH en una proporción importante de pacientes (40 a 80%) con déficit de GH^{5,6}. Por otra parte, la respuesta de niños y adolescentes normales al factor liberador es bastante heterogénea². Cabe mencionar que se ha descrito menor respuesta en pacientes con deficiencia de GH después de los 16 años de edad, lo que podría estar reflejando el efecto de un período muy prolongado de atrofia de los somatotropos. De allí la importancia de considerar esta alternativa terapéutica lo más precozmente posible en el niño, ya que ello aumenta-

ría la probabilidad de responder al tratamiento con factor liberador.

En la mayoría de nuestros pacientes estudiados confirmamos respuesta positiva al factor liberador (62%), siendo la máxima al estímulo ($17,2 \pm 10,2$ ng/ml), aproximadamente dos tercios de la observada en niños prepúberes normales. Este nivel máximo se obtuvo antes de los 30 minutos en todos los pacientes con respuesta positiva. Esto sugiere que la prueba se podría abreviar, lo cual reduciría su costo.

Esta proporción de respuestas positivas en niños con deficiencia de GH señala que ella es de naturaleza hipotalámica y que, por lo tanto, existe relativa indemnidad hipofisiaria en la mayor parte de estos casos. Es posible que estos pacientes pudieran beneficiarse de un tratamiento prolongado con factor liberador, el cual se está llevando a efecto en la actualidad en la mayoría de los que atendemos en nuestro hospital.

Existe información sobre la utilidad terapéutica del factor liberador administrado en forma crónica a niños con deficiencia de GH¹⁰, cuyo tratamiento se encuentra actualmente restringido a la hormona de crecimiento, de alto costo, para lo cual el factor liberador representa una interesante alternativa. Considerando que su efecto es mediado por la estimulación de la hormona de crecimiento endógena producida por la propia hipófisis del paciente, la eficacia de esta opción será dependiente del grado de respuesta hipofisiaria. En consecuencia, una respuesta positiva al estímulo con factor liberador tiene utilidad para identificar a aquellos pacientes en los cuales su empleo podría ser efectivo.

En conclusión, el factor liberador parece constituir una alternativa terapéutica promisoría para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento. Actualmente diversas compañías farmacéuticas están tratando de producir una variante farmacéutica de depósito, cuyo uso eliminaría la necesidad de administrar el producto en forma frecuente, lo que simplificaría su aplicación clínica.

Resumen

El factor liberador de hormona de crecimiento (GRF) es un péptido de 44 aminoácidos producido en el hipotálamo, que estimula la secre-

ción de hormona de crecimiento (GH) por la hipófisis. Este factor fue administrado a 21 niños prepuberles (12 varones y 9 mujeres) portadores de deficiencia de hormona de crecimiento. La edad cronológica promedio fue de $8,9 \pm 3,5$ años, y su edad ósea de $5,6 \pm 2,6$ años. El diagnóstico de deficiencia de GH se basó en una talla 2 DE bajo la media, velocidad de crecimiento inferior a 4,5 cm/año, respuesta inferior a 7 ng/ml a 2 diferentes pruebas de estímulo para GH, y ausencia de otras afecciones. La respuesta al estímulo con GRF fue definida como positiva cuando los niveles de GH aumentaron por sobre 4 veces el coeficiente de variación del radioinmunoensayo utilizado, lo que se registró en 13 de los 21 pacientes (62%). La respuesta máxima al GRF fue $17,2 \pm 10,8$ ng/ml y se observó entre 5 y 30 min después de su administración. Los resultados positivos en 62% de los pacientes estudiados sugieren que sus defectos residen en el hipotálamo más que en la hipófisis. Estos niños se podrían beneficiar de un tratamiento a largo plazo con GRF.

(Palabras claves: Trastornos del crecimiento, hormona de crecimiento, pituitaria, hipófisis, somatotropina, factor liberador.)

Agradecimientos

A los médicos S. Asenjo, F. Beas, A. Cattani, A. Cortínez, C. Henríquez, A. Gleissner, A. Jara, E. Panteón, R. Youton, L. Tellerías, I. Torrealba, E. Willshaw, V. Vilheim, por haber derivado pacientes para este estudio.

Referencias

1. Gelato M., Merriam G: Growth hormone releasing hormone. *Ann Rev Physiol* 1986; 48: 569-91.

2. Gelato M., Malozowsky S., Nicoletti M et al.: Growth hormone (GH) responses to Gh-releasing hormone during pubertal development in normal boys and girls: Comparison to idiopathic short stature and GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1: 174-179.
3. Guillemin R., Brazeau P., Bohlen P., Esch F.: Growth hormone releasing factor from a human pancreatic tumor that causes acromegaly. *Science* 1982; 218: 585-587.
4. Rivier J., Spiess J., Thorner M., Vale W.: Characterization of a growth hormone-releasing factor from a human pancreatic islet tumor. *Nature* 1982; 300: 276-278.
5. Takano K., Hizuka N., Shizume A et al.: Plasma growth hormone response to GH-releasing factor in normal children with short stature and patients with pituitary dwarfism. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 236-241.
6. Rogol A., Blizzard R., Johanson AJ., Furlanetto R.: Growth hormone release in response to human pancreatic tumor growth hormone releasing hormone-40 in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 580-586.
7. Merriam GR., Wachter KW: Measurement and analysis of episodic hormone secretion. In: *Computers in Endocrinology*. Raven Press, New York 1984; 325-346.
8. Smith PJ., Brook GD: Growth hormone releasing hormone or growth hormone treatment in growth hormone insufficiency? *Arch Dis Child* 1988; 63: 629-634.
9. Thorner MO., Vance AD., Rogol RM et al.: Growth hormone releasing hormone and growth hormone-releasing peptide as potential therapeutic modalities. Review paper. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1990; 367: 29-32.
10. Smith PJ., Brook CGD: The place of intravenous GHRH 1-40 studies in the therapy of growth hormone deficient children with GHRH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27: 97-105.
11. Schriok E., Lustig RH., Rosenthal SM., Kaplan SL., Grumbach M.: Effect of growth hormone (GH)-releasing hormone, on plasma GH in relation to magnitude and duration of GH deficiency in 26 children and adults with isolated GH deficiency or multiple pituitary hormone deficiencies: evidence for hypothalamic GRH, deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1043-1049.