

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea



Medikuntza eta Odontologia Fakultatea
Facultad de Medicina y Odontología

Gradu Amaierako Lana
2017ko Gradua

HAZKUNTZA HORMONA ERREKONBINANTEAREN ERABILERA TERAPEUTIKOA PEDIATRIAN

Egilea:
Ainhoa Cuevas Garro
Zuzendaria:
Unai Hernández Dorronsoro

© 2017, Ainhoa Cuevas Garro

Leioa, 2017ko Martxoaren 29a

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
1.1. HAZKUNTZA.....	1
1.2. HIPOTALAMO-HIPOFISI ARDATZA.....	1
1.3. ALTUERA BAXUA.....	5
1.4. GH BIDEZKO TRATAMENDUA.....	10
1.5. PATOLOGIAK.....	12
2. HELBURUAK ETA HIPOTESIAK	18
2.1. HELBURUAK.....	18
2.2. HIPOTESIA.....	18
3. MATERIALA ETA METODOAK	19
3.1. DISEINUA.....	19
3.2. METODO ESTADISTIKOAK.....	19
4. EMAITZAK	21
4.1. LAGINAREN DESKRIBAPENA.....	21
4.2. HAZIERA ABIADURAREN KONPARAKETA.....	23
4.3. ALTUERAREN DS-AREN KONPARAKETA.....	25
4.4. ERAGIN DESIRAGAITZAK.....	28
5. EZTABAIDA	29
5.1. TRATAMENDUAREKIKO ERANTZUNA.....	29
5.2. ERAGIN DESIRAGAITZAK.....	32
5.3. LIMITAZIOAK.....	32
6. ONDORIOAK	33
7. BIBLIOGRAFIA	34
8. ERANSKINAK	39

1. SARRERA

1.1. HAZKUNTZA

Hazkuntza erritmoa ezberdina da bizitzan zehar. Periodo enbrionario eta fetala bereziki garrantzitsuak dira organo gehien hazkuntza lehenengo hilabeteetan ematen baita. Hazkuntza longitudinala prozesu jarraia da baina ez da lineala. 3 fase bereiztuko ditugu jaiotza ondoko garaian³.

1. Edoskitzea: hazkuntza azkarra emango da; lehenengo bi urteetan 35 - 40 cm haziko da haurra.
2. Haurtzaroa: abiadura egonkorreko etapa non 5-7 cm/urte hartzen dituen haurrak.
3. Nerabezaroa: sexuaren arabera 8-12 cm/urte hazten ditu gazteak.

Prozesu honetan, hainbat faktorek parte hartzen dute.

- Faktore endogenoak: genetikoak (altuera diana eta garapen patroiak), hormonalak, etnikoak edota metabolikoak.
- Faktore exogenoak: nutritiboak, afektiboak edota jarduera fisiko moderatua (gehiegizko jarduera fisikoak kontrako eragina sortu dezake).

1.2. HIPOTALAMO-HIPOFISI ARDATZA

Guruin pituitarioa edo hipofisia 1cm diametroko guruin txikia da. Aulki turkiarrear kokatuta dago, garezurraren oinarrian aurkitzen den hezurrezko barrunbean. Hipotalamoari lotuta dago zurtain hipofisiarioaren bitartez. Modu honetan, hipofisiaren jariatzen ia guztia hipotalamotik datozen seinale hormonal eta nerbioen bidez kontrolatuta dago.

Hipofisia ondo definitutako bi eremuz osatuta dago: adenohipofisia, aurreko lobulua, eta neurohipofisia, atzeko lobulua. Enbriologiari dagokionez, adenohipofisia Rathkeren poltsatik dator, epitelio faringearen inbaginazio enbrionarioa dena. Bestetik, neurohipofisia hipotalamoaren ehun nerbioaren ebaginazio batetik dator.

Adenohipofisia jatorri epitelialeko zelulez osatuta dago. Zelula hauek 6 hormona peptidiko jariatzen dituzte. Hauek organismo osoko funtzio metabolikoak kontrolatzen dituzte: tirotropinak, kortikotropinak, hormona folikuluestimulanteak, hormona luteinizanteak, prolaktina eta gaiari dagokionez gehien interesatzen zaigun hazkuntza hormona.

Orokorrean, zelula ezberdinak bereizten dira adenohipofisian hormona bakoitzaren jariatzeerako. 5 zelula behintzat bereiztu daitezke afinitate handiko antigorputz bidezko tindaketak erabilita: kortikotropoak, tirotropoak, gonadotropoak, laktotropoak eta somatotropoak, hazkuntza hormonaren jariatzean dihardutenak. Adenohipofisian aurkitzen dituen zelulen %30-%40 somatotropoak dira eta kolore azidoen bidez tindatzen dira azidofilo izena hartuz.

Adenohipofisiaren jariatzearen kontrola hipotalamoak bidaltzen dituen jariatze eta inhibizio hormonien bidez kontrolatuta dago. Hauek hipotalamoan bertan sortzen dira eta adenohipofisira pasatzen dira odol hodi txiki batzuen bidez; porta hipotalamiko-hipofisiario izena duten odol hodien bidez. Hormona hauek adenohipofisiaren guri zelulengan eragina dute eta beraie jariatze zuzentzen dute. Hipotalamoak, modu berean, organismoak bidaltzen dizkion seinaleak hartzen ditu eta organismoaren beharren arabera hormona ezberdinen jariatze jartzen du martxan.

1.2.1. GH hormona

Hazkuntza hormona, somatotropina edo ingelesez growth hormone (GH) 191 aminoazidoko kate bakar batez osatutako molekula proteiko bat da. Bere pisu molekularra 22.005 daltonekoa da eta kodifikatzen duen genea 17. kromosomaren beso luzean (17q22) aurkitzen da. Hazteko gaitasuna duten organismoko ehun ia guztien hazkuntza eragiten du zelulen hipertrofia eta hiperplasia eraginez. Horrela zelulen kopurua eta tamaina handitzen du baita hauen diferentziazioa estimulatu zenbait mota zelularretan.

Somatotropinaren jariatze hipotalamoak askatzen dituen bi hormonien bidez erregulatuta dago. Alde batetik, somatoliberinak (GHRH) GHaren jariatze estimulatzen dute. Bestetik, somatostatina (GHIH) GHaren jariatze inhibitzeaz arduratzen da.

1.2.2. GHaren funtzioa

GHak ehun ia guztien hazkuntza sustatzen badu ere askoz adierazgarriagoa da bere eragina hazkuntza kartilagoaren eta hezuraren gain. Hezurretan ondoko efektuak ikus ditzakegu. Alde batetik, proteinen gordekinaren handipena hezurren hazkuntzaren inductoreak diren zelula kondrozitikoaren eta osteogenikoaren eraginez. Zelula hauen bikoizketaren abiaduraren handipena ematen da. Bestetik, kondrozitoen konbertsioa zelula osteogenikoetan ematen da hezur berria sortuz.

Bi mekanismok azaltzen dute hezurren hazkuntza. Lehenengoari dagokionez, hazkuntza hormonaren eraginari erantzunez, hezur luzeen luzeera handitzen da kartilago epifisarioetan, epifisi eta diafisien arteko gunean. Hazkuntza hau kartilago berriaren jalkitzeak eragiten du zein ondoren hezur berri bilakatuko den. Nerabezeroaren amaieran ez da kartilago epifisiorik gelditzen eta diafisi eta epifisiaren arteko “fusioa” eman eta hazkuntza longitudinala eten egiten da.

Bigarren mekanismoan, hezuraren periostioan eta zenbait barrunbeetan aurkitzen diren osteoblastoak hezur berria sortzen dute hezur “zaharraren” gainean. Hauekin batera, osteoklastoek hezur zaharra desagerrarazten dute. Sorkuntza erritmoak desagerpena gainditzen duenean hezuraren lodiera handitu egiten da. Hazkuntza hormonaren eraginpean osteoblastoak aktibatzen dira eta hori dela eta bizitza osoan zehar eragin dezake hezuraren lodieran hazkuntza.

Hazkuntzan eragiteaz gain, GHak zenbait eragin metaboliko ezberdinetan parte hartzen du:

- **Zelulen sintesi proteikoa handitu.**

Alde batetik, mintz zelularren bidezko aminoazidoen garraioa errazten dute zelulen barrura. Modu honetan, zelulen barruko aminoazidoen kontzentrazioa handitzea lortzen da. Hortaz gain, ADNaren transkripzioaren eta ARNaren itzulpenaren handipena ematen da erribosomen bidezko sintesi proteikoa errazteko.

Bestetik, proteina eta aminoazidoen katabolismoaren murrizpena eragiten du. Funtzio honek hurrengo puntuan jorratuko dugun gantz azidoen mobilizazioa ere azaltzen du. Izan ere, zelulak sintesi proteikoa eman dadin beharrezkoa den energia lortu ahal izateko gantzak mugitu baino proteinak aurreztu egiten ditu.

- **Lipidoen deposituen mobilizazioa estimulatu.**

Gantz azidoen mobilizazioan laguntzen du ehun adiposotik hauek askatuz. Modu honetan, gorputzeko likidoetan dauden gantz azidoen kopurua handitu egiten da, baita odolean dauden mailak ere. Hori horrela izanda, gantz azidoen konbertsioa Azetil koentzima An handitzen du baita honen erabilera organismo osoan zehar energi iturri gisa.

- **Karbohidratoen kontserbazioa.**

GHak muskulu ildaskatsuaren eta ehun adiposoaren glukosa harrera murrizten du. Horri erantzunez, glukosaren sintesi hepatikoa handitzen da baita intsulinaren

jariapena ere. Aldaketa hauek, GHk sortzen duen “intsulinarekiko erresistentziari” erantzunez ematen dira. Horrela, gluzemiaren igoera ematen da eta hau konpentsatzeko intsulinarek jariapenaren handipena.

Hazkuntza hormonak ez du bere funtzioa betetzen arerik gabeko animalietan ezta karbohidrato ekarpenik gabeko dietetan. Honek, karbohidratoen eta intsulinarek funtzio egokiaren beharra adierazten digu. Gainera, intsulinak aminoazidoen garraioan laguntzen duela ikusi daiteke.

Beste batetik, somatomedina deritzen sustantziei esker beste efektu batzuk bete ditzake hazkuntza hormonak. GHak beste ehun batzuegan eragiteaz gain gibela estimulatu eta somatomedina hauek sortzen dira. Funtzioari dagokionez intsulinarek antza dutenez ingelesez “insulin-like growth factors” (IGF) izena hartzen dute. 4 somatomedina isolatu dira baino hauetatik garrantzi handiena duena somatomedina C edo IGF-I da, hau izanik hazkuntza hormonaren funtzioan eragin handiena sortzen duena.

GH eta IGF-I proteinaz gain hauen gainean eragiten duten garraio proteinak aurkitzen dira. Proteina hauei “insulin-like growth factors binding protein” (IGFBP) deitzen zaie eta IGFen erdibizia modulatu dezakete baita honen eragina beren hartzaileekin ere. 6 IGFBP deskribatu dira eta hauetatik garrantzitsuena IGFBP-3 da. IGF-1 bezala garraio proteina honen jariapena gibelean ematen da eta bere sintesia GHaren bidez estimulatua dago. Horren ondorioz, GH jariapen gutxiegitasunean honen mailak murriztuak aurkituko dira eta ordezkapen tratamendua jartzerakoan berrezarriko dira ere.

1.2.3. Hormonaren jariapena

GHaren jariapenak patroia taupakaria bat jarraitzen du, jariapenaren igoera eta murrizpena tartekatuz. Ez dira bere jariapena kontrolatzen duten mekanismo zehatzak ezagutzen baina zenbait faktorek estimulatzen dutela ikusi daiteke. Proteinen gutxiegitasun larriak, hipogluzemiak, gantz azidoen kontzentrazio plasmatico txikiak, jardura fisikoak, exzitazioak edo estresak, traumatismoek edo grelinak estimulatzen dute. Hauetaz gain, dopaminak, serotoninak edota agonista α_2 -adrenergikoak ere jariapenean laguntzen dute. Egunean zeharreko bere jariapen maximoa lo sakonaren lehenengo bi orduetan ematen da.

Modu berean, gluzemiaren eta gantza azidoen igoera plasmaticoak, zahartzeak, obesitateak, somatostatinek, somatotropina exogenoek, β -adrenergikoek edota somatomedinek hazkuntza hormonaren jariapena inhibitzen dute.

Faktore hauek lehen aipatutako GHRH eta GHIH hormonon jariatzen dute hipotalamoan. Horrela, GHaren jariatzen zuzenduko dute.

1.3. ALTUERA BAXUA

Altuera baxuaren definizioa honakoa da: aztertzen ari garen gizabanakoaren altuera bere adin eta sexua kontuan izanda, populazioaren batz besteko altueratik - 2 desbideratze estandar (DS) baino gehiago aldentzea. Altuera zenbat eta gehiago aldentu batz bestekotik orduan eta handiago izango da oinarrian gaixotasunen bat egoteko arriskua.

1.3.1. Altuera baxuaren diagnostikoaren metodologia

Historia klinikoa eta azterketa fisikoa diagnostikoa zehazteko oinarritzko zutabeak dira. Modu honetan, pazientearen historia klinikoaren zenbait datuk garrantzi handia izango dute, hala nola, familiar egon daitezkeen gaixotasun kroniko hereditarioak, haurraren jaiotze orduko pisua eta eman zitezkeen gaixotasun prenatalak eta posnatalak, haurraren nutrizioa, garapen psikomotoarearen eboluzioa eta gurasoen altuera, bigarren mailako karaktere sexualen agerpena eta amaren menarkia.

Gurasoen altueraz baliauz (gurasoak kontsultan bertan neurtzea aholkatzen da) familiaren altuera diana kalkulatu dezakegu (1. ekuazioa). Hauetaz gain beste azterketak egin beharko dira¹⁰⁻¹¹.

$$\text{Mutilen altuera diana} = \frac{(\text{aitaren altuera} + \text{amaren altuera}) + (13)}{2} \quad (1)$$

$$\text{Nesken altuera diana} = \frac{(\text{aitaren altuera} + \text{amaren altuera}) - (13)}{2}$$

1.3.1.1. Azterketa fisikoa

- Luzeera (2 urte baino gutxiago) eta altuera. Hauen azterketarako populazioaren erreferentziako grafiko eta taulak erabiliko dira; Orbegozo 2008 (2. eranskina). Hauen bidez pazientearen pertzentila eta Z score-a (altuera cm-tan – media / DS) aztertuko ditugu. Hauetaz gain, hazkuntza abiadura (oraingo garaiera – aurreko neurketako garaiera / oraingo adina – aurreko neurketako adina) aztertzea beharrezkoa da.
- Gorputzeko segmentu ezberdinen altuera (eserita eta zutik). Haziera armoniko edo ez armonikoa bereiztu ahal izateko.

- Pisua eta gorputz masa indizea (pisua/altuera²) grafika eta taulen laguntzaz egoera nutrizionala baloratzeko.
- Garapen sexualaren balorazioa Tanner estadioen¹² arabera (3. eranskina). 2. estadiotik aurrera nerabezaroaren hasieraren aurrean aurkituko gara.

1.3.1.2. Haziera patroiarene azterketa

Altuerari dagokionez, -2 DS azpitik eta haziera abiadura p25etik behera izatea patologikoa da eta azterketa konplementarioak egitera bultzatuko gaitu. Hortaz gain, garaiera normala duen haur batean haziera abiadura p25etik behera mantentzen bada 2-3 urtetan zehar aztertu beharko dugu.

1.3.1.3. Proba espezifikoak

Hormonen mailak egoera basalean eta estimulazio ondoren neurtu behar dira. Egoera basalean hazkuntza hormona < 5ng/ml aurkitu behar da. Estimulazio probak egin baino lehen baraurik eta atsedean egoeran odol lagin bat hartuko da. Ondoren, estimulu fisiologiko baten bidez (ariketa fisikoa edo lo egitea) edo farmakoen bidez (intsulina, arginina, glukagoia, klonidina edo L-Dopa) hazkuntza hormonaren jariatzea estimulatu da.

Gure kasuan, lehenik klonidinaren bidezko testa egin zaie eta hau patologikoa izango balitz ondoren intsulinararen bidezko testa egingo da. GH gutxiegitasun totala kontsideratzen da 2 proba farmakologikoen ondoren honen maila < 7ng/ml bada (Donostia Ospitale Unibertsitarioaren arabera).

1.3.1.4. Azterketa konplementarioak

- Analitika orokorra: hemograma, VSG, biokimika orokorra (giltzurrun eta gibel funtzioaren azterketa). IGF-1 eta IGFBP-3 ere neurtuko ditugu. VSG neurtuko dugu bere mailaren handipenak hantura kronikoarekin elkartuta baitago; honek gaixotasun inflamatorio intestinalak baztertzear lagunduko digu.
- Hezuraren garapenaren balorazioa Greulich eta Pyle metodoaren bidez¹³. Haurraren hezuraren adina bere ezkerreko eskuaren (ezkertia izatekotan eskubikoa) erradiografia adin erradiologikoa zehazten duten patroiekin alderatuta lortuko dugu. Normalizat hartzen da adin kronologikoarekiko urte bat gora-behera aurkitzen den hezur garapena.
- Gernu azterketa: kultiboa, sedimentua eta azterketa sistematikoa.
- Tiroidea: TSH eta T4 librea (hipotiroidismoaren baztertzea).

- Digestiboa: antigorputz antitransglutaminasa, antigliadina eta antiendomisio antigorputzen neurketa; altuera baxua gaixotasun zeliako baten adierazpen bakarra izan daiteke. B12 bitamina eta azido folikoa neurtuko dira anemia megaloblastikoak baztertzeko.
- Kariotipoa: batez ere, nesketan Turner sindromea baztertzeko eta anomalia genitalak dituzten mutiletan.
- LH eta FSH neurketa garapen sexual goiztiarra adierazten duten haurretan.
- Pazienteak bronkitis errepikatuak, esteatorrea eta sudurreko polipoak erakusten baditu izerdiaren testa egingo zaio Fibrosi Kistikoaren diagnostikorako.
- Genetika molekularra: hazkuntza eragina duten geneen azterketarako.
- Erresonantzia magnetiko nuklearra kontrastearekin: zehaztutako hazkuntza hormona gutxiegitasuna duten haurretan egiten da hipotalamo hipofisi ardatzaren arazoa zehazteko bestelako zeinu eta sintomak agertzen badira (hipogluzemia, kriptorkidia, displasia septooptikoa, garun barneko tumoreak...).

IGF1 eta/edo IGFBP3 maila baxuak eta hezur adin atzeratua adierazten duten haurretan GH jariapenaren hutsegitea baloratuko da GH hormonaren probokazio testen bidez.

1.3.2. Altuera baxuaren sailkapena

Garaieraren desbideratzea populazioaren mediarengandik eta familia barneko hazkuntza potentzial genetikoarengandik zenbat eta gehiago aldendu orduan eta aukera gehiago daude altuera baxuaren oinarrian gaixotasun bat egoteko. Modu honetan altuera baxuaren etiologia talde hauetan sailkatzen da:

1.3.2.1. Altuera baxu idiopatikoa

Altuera baxuaren kausa ezagutzen ez dugunean. Kasu honetan, pazienteak pisu eta luzeera normalak izango ditu jaiotzean baino bere sexuaren, adinaren eta erreferentziazko populazioarengandik -2 DSra aurkituko da. Gorpuzkeraren proportzioa normala izango da eta ez da gaixotasun kroniko, organiko, endokrinopatia edota asaldadura psikoafektibo batekin elkartuta egongo. Elikadura egokia jasotzen duen haurra izango da eta hazkuntza eta heltze sexualaren erritmoak normalak edo motelak izango dira. Honen barnean bi entitate banatzen dira:

- **Altuera baxu familiarra edo genetikoa:** altuera diana familiarena izango da non senitartekoren bat altuera baxua izango duen eta diagnostikoa beste etiologiak baztertuz egin beharko dugu. Beraz, kasu honetan, helduaroko altueraren pronostikoa altuera dianarekin bat dator, hau baxua bada ere.
- **Hazkunde eta heltzearen atzerapen sinplea:** jaiotzean pisua eta luzeera normalak badira ere 7 – 8 urte inguruan hazkunde abiaduraren moteltze bat ematen da. Pubertaroa eta hezur adina atzeratu egiten dira. Asaldura honek portaera autosomiko dominantea du, hau da, senitartekoetako batek behintzat pairatu behar du. Hazkuntza 2-4 urte atzeratzen da baino hezur adinarekin bat egiten du azkenean altuera diana lortuz.

1.3.2.2. Altuera baxu patologikoa

- Proporzionatua edo harmonikoa
 - Jaio aurrekoa
 - **Adin gestazionalerako txikia:** pisua eta luzeera normalitatearen azpitik duten jaioberriak dira. Haur hauetatik gehiengoa 2 urtetara iritsi baino lehen errekueratuko dira. 4 urtetara iritsi baino lehen hazkuntzaren errekuerazio bat ematen ez bada tratatzea baloratuko da.
 - **Sindrome dismorfikoak:** berezitasun klinikoekin batera ematen dira.
 - **Kromosomopatiak:** kariotipoa aztertu beharko da. Hauen artean Turner syndrome agertzen da non GH bidezko tratamendua gomendatzen den.
 - Jaio ondorengoa
 - **Arazo psikosozial eta emozionalak.**
 - **Jatorri nutrizionala:** malnutrizio larria.
 - **Gaixotasun kronikoak eta kardiopulmonarrak:** bihotz gutxiegitasun kronikoa, fibrosis kistikoa edota asma kroniko larria.
 - **Gaixotasun gastrointestinalak:** gaixotasun inflamatorio intestinala, Crohn gaixotasuna edota gaixotasun zeliakoa.
 - **Gaixotasun hepatikoak:** gantzen malabsortzioa, anorexia edota proteinen sintesia asaldatzen dira. Hortaz gain, gibelak IGFaren sintesiaz arduratzen denez, GH mailarekin batera murriztuta egongo da.
 - **Anemia kroniko larria**
 - **Giltzurrun gutxiegitasun larria:** haurtzaroan gaixotasunaren adierazpen bakarra izan daiteke altuera baxua. GH hormonarekin tratatzen da.

- **Infekzio kronikoak, erreplikariak eta immunogutxiegitasuna:** elikaduraren murrizpenaren eta behar energetikoen handipenaren eragileak izan daitezke.
- **Gaixotasun endokrinologikoak**
 - **GH hormonaren gutxiegitasuna:** hazkuntzaren ardatz hormonal garrantzitsuena jaiotza ondoko garaian GH bidezkoa da. Asaldura primarioa (hipofisiarioa), sekundarioa (suprahipofisiarioa) edota periferikoa (GH edo IGF hartzaileen erresistentzia) izan daiteke. Pazienteak altuera baxua izango du hazkuntza abiadura moteldu batekin batera. Hipogluzemia, azal azpiko gantzaren handipena, mikropenea edo denbora luzatutako ikterizia adierazi ditzake. Hortaz gain, hezurren heldzearen eta nerabezaroaren atzerapena izango du. Estimulazio probatan erantzun pikoa $GH < 10$ ng/mlra egongo da. Gutxiegitasun honen etiologia anitza da (1. taula).

1.taula. Hazkuntza hormonaren gutxiegitasunaren kasuak

Idiopatikoa

Kongenitoak

- Genetikoak
- Garunaren akats estrukturalekin elkartuak
 - Gorputz kailukararen agenesia
 - Displasia septooptikoa
 - Holoprosentzefalia
 - Entzefalozelea
- Erdiko lerroaren akatsekin elkartuak
 - Fisura palatinoa; erbi ezpaina.
 - Displasia septooptikoa
 - Holoprosentzefalia
 - Erdiko ebakortz bakarra

Hartutakoak

- Traumatikoak: trauma perinatala edo posnatala.
- Infekziosoak: meningitis edo entzefalitisa.
- Nerbio sistema zentralaren tumoreak
 - Kraneofaringioma
 - Germinoma hipofisiarioa
 - Adenoma hipofisiarioa
 - Glioma optikoa
- Besteak
 - Histiozitosia
 - Gaixotasun granulomatosoak
 - Garuneko irradiazioa
 - Kimioterapia ondokoak
 - Arazo psikosozialak
 - Hipotiroidismoa

- Proporzio gabekoa
 - **Displasia eskeletikoak:** osteodisplasiak (hezurraren konsistentzia eta osotasunaren alterazio primarioak) eta kondrodisplasiak (kartilagoaren eta hezurraren anomalia primarioak) aztertzen dira. Honen barnean azertu ditzakegu SHOX genearen alterazioak eta Langer sindromea.
 - **Errakitismoa:** D bitaminaren gutxiegitasunak hezurren malformazioekin batera hazkuntza atzerapen ez harmoniko bat sortu dezake.

1.4. GH BIDEZKO TRATAMENDUA

Giza hazkuntza hormona E. coli zelulen ADN errekonbinante teknologia bidez sortzen da. Miligramotan edo unitate internazionaletan (UI) preskribatzen da pisuaren edo gorputz azaleraren eremuaren arabera. Tratamendua gurasoek edo haurrek beraiei buruei administratzen diote azal azpiko injekzio baten bidez 6-7 aldiz astean zehar. Gauez administratzen da, gaueko 21h – 22h inguruan, gorputzaren GH jariapen naturalaren eran.

Urteetan zehar GH hormonaren administrazioerik erabiliena bide intramuskularra izan zen. Administrazio honek ordu gutxitan GH hormonaren igoera bat sortzen du odolean zein 24 ordutara hasierako baloreetara jaisten den. Honek ezin zituen patroio biologikoak simulatu. Hori dela eta azal azpiko bidea erabiltzen hasi zen. Gainera, bide honek pazienteari administrazioa errazten dio erabilgarriagoa eginik.

Hainbat prestakin farmakologiko onartu dira haurren hazkuntza hormonaren jariapen gutxiegitasunaren tratamendurako eta orokorrean hazkuntza hormonaren estruktura biosintetiko antzekoa erabiltzen dute.

Injekzioaren guneak aldatzen joan beharko dira azal atrofia eremuak sortu ez daitezkeen hauek tratamenduaren xurgapena oztopatzen baitute. Ondoren ikusiko dugun moduan erabilitako dosiak herrialde bakoitzeko gidatan zehaztuta daudenak dira eta irizpide bakoitzaren arabera aldatzen dira ere. Tratamendua altuera finala lortu arte mantenduko da, hazkuntza abiadura 2 cm/urte baino txikiagoa izan arte edo epifisien fusioa eman arte.

1.4.1. Eragin desiragaitzak

Tratamenduak nahiko tolerantzia ona azaltzen badu ere zenbait eragin desiragaitz agertu daitezke¹⁵⁻¹⁶.

Somatotropinak intsulinarekiko sentsibilitatea murriztu dezake, batez ere, dosi altuetan erabiltzen bada. Horren ondorioz, lehenago diagnostikatu ez den glukosarekiko intolerantzia edo Diabetes Mellitusa agertu daitezke. Honek odoleko glukosaren mailak periodikoki kontrolatzera behartzen gaitu. Hortaz gain, glukosarekiko intolerantzia edo Diabetes Mellitusa pairatzen duten pazienteetan modu oso zehatz batean monitorizatu beharko da glukosa tratamenduan zehar eta farmako hipogluzemianteen dosifikazioak zenbait aldaketa jasan beharko ditu¹⁷.

Arazo lokalak sortu daitezke injekzio eremuan; lipodistrofia, lipohipertrofia edo azaleko eritemak. Lehen esan bezala, eragin desiragaitz hauek administrazio eremua egun batetik bestera aldatuz oztopatzen dira.

Hazkuntza hormonarekin tratatutako pazienteetako batzuk garun barneko hipertentsio onbera pairatzen dute. Hau papiledema, ikusmen aldaketa, zefalea, gorako eta goragalearekin agertu daiteke¹⁸⁻¹⁹. Sintoma hauek tratamenduaren lehenengo 8 asteetan agertzen dira eta dosia murriztuz ahala tratamendua geldituz azkar konpontzen dira.

Diagnostikatu gabeko edo tratatu gabeko hipotiroidismoak somatotropinekiko erantzun egoki bat oztopatu dezake. Hortaz gain, paziente batzuk hipotiroidismoa garatu dezakete hormona honek T4 hormonaren desiodazio periferikoa handitu eta TRH hipofisiarioren erantzuna blokeatu dezakeelako. Horren ondorioz, hazkuntza hormona jasotzen duten pazienteei funtzio tiroidea neurtu beharko zaie tratamenduan zehar eta beharrezkoa izatekotan hormona tiroideoen ordezkapen tratamendua jarri edo doitu beharko zaie.

Bestetik, femurraren buruaren epifisiolisia eta lehendik egon zitekeen eskoliosi baten okertzea eman daiteke. Ez dago zehaztua bi efektu hauek hazkuntza hormonaren administrazioari edo honek sortzen duen hezurren hazkuntza azkarrari elkartuta dauden¹⁹⁻²⁰.

Pankreatitisa, ginekomastia transitoria edota pazienteak dituen nebusen tamaina eta kopurua handitu²¹ daitezke.

Tunel karpianoaren sindromea, edemen agerpena eta artralgiak ohikoagoak dira hazkuntza hormona jasotzen duten helduetan eta sodio eta uraren erretentzioarekin elkartuta daudela uste da²².

Batzuetan, hazkuntza hormonarekin tratatutako hurrek hauen aurkako antigorputzak sortzen dituzte. Honek, tratamenduarekiko erantzuna murrizten du baino gaur egungo hormona errekonbinante biosintetikoekin ez da ohikoa²³.

Azkenik, azkenaldian tratamenduaren eta minbizia sortzeko arriskuari buruzko eztabaida sortu da²⁴. Eztabaida hau IGF-1 maila altuak eta “de novo” tumoreak eta neoplasia gaiztoak sortzeko arriskua elkartu direlako eman da. Emaidza hauek ezin dira hazkuntza hormona errekonbinantearen tratamenduarekin elkartu, batez ere, dosiak ondo doitu egonik IGF1 mailak parametro normalen barnean mantentzen badira²⁵. Konkreteriki, leuzemia sortzeko arriskua sakonki aztertu da Estatu Batuetan eta Japonen

egindako ikerlanetan. Hauetan ez da ikusi leuzemia agertzeko arrisku adierazgarri handiago bat dagoenik populazio orokorrarekiko²⁶.

Modu honetan, bai eragin desiragaitzen arriskua murrizteko baita gizabanakoaren erantzunaren bariabilitatea murrizteko dosia IGF-1 mailen arabera ajustatu egiten da.

1.4.2. Interakzio farmakologikoak

CYP450 entzima hepatikoarekin metabolizatutako farmakoen (kortikoesteroideak, esteroide gonadalak, antikonbultsiboak eta ziklosporinak) aklaramendua handitu daiteke tratamenduaren ondorioz. Posible da glukokortikoideen bidezko ordezkatzeko terapiarekin tratamenduan dauden giltzurrun gaineko gutxiegitasuna duten pazienteek estres egoeratan eta somatotropina bidezko tratamenduarekin hasterako orduan dosiaren handipen bat behar izatea.

Hortaz gain, tratamenduak antidiabetiko oralen efektu hipogluzemikoa murriztu dezake eta behar izatekotan hazkuntza hormona bidezko terapia doitu beharko litzateke.

1.5. PATOLOGIAK

Hazkuntza hormona exogeno bidezko tratamendua egoera ezberdinetan erabili dezakegu. Jarraipenaren protokoloa urtero osasun idazkaritza orokorrari bidaliko zaio behar diren datu guztiak aztertuz. Tratamenduaren jarraipena kontsultan 6 hilabetero egingo da.

Pazienteak tratamendurako irizpide auxologiko eta analitikoak bete beharko ditu tratamendua mantendu dadin. Erantzun txarra edo tratamenduarekiko adherentzia txarra ematen den kasuan eta diagnostiko desegoki bat egin izan bada pazienteak baztertu beharko dira. Erantzun on baten faktore prediktiboak hezur adinaren atzerapena tratamendua hasterako orduan eta tratamendua hasi ondorengo lehenengo urtean hazkuntza abiaduraren igoera bat ematea dira.

Ondorengoak dira 2010ean onartutako tratamenduaren irizpideak²⁹.

1.5.1. Hazkuntza homonaren urritasuna

- Inklusio irizpide auxologikoak: altuera baxua (- 2DS edo gurasoen bataz besteko altueratik - 1DSra), hazkuntza abiadura moteldua (< p10 6 hilabetez mantendua) eta hezurren heltzearen urte bateko atzerapena adin kronologikoarekiko izan beharko ditu pazienteak.

- Inklusio irizpide analitiko edo erradiologikoak: GH jariapenaren 2 test farmakologikotan erantzun murriztua izatea. Funtzio tiroideo normala. IGF1 neurketa murriztua izatea. Nesketan kariotipo normala izatea. Zeliakiaren markagailu negatiboak eta beharrezko den kasuetan genetika molekularren azterketa. Behin GH gutxiegitasuna ziurtatuta eremu hipotalamo hipofisiarioko erresonantzia magnetikoa egingo da.
- Exklusio irizpideak: neoplasia aktiboa edo honen tratamendu amaitu zenetik urte bat baino gutxiago eman bada. Hezur displasia edota gaizki kontrolatutako Diabetes Mellitusa. Gaixotasun akutua fase kritikoan, hezur adin heldua edota inklusio irizpideak ez betetzea.
- Gomendatutako dosia: 0,025 – 0,035 mg/kg/egun

Hazkuntza hormonaren jariapen gutxiegitasunagatik tratatu diren paziente gehienak tratamenduaren amaieran -2DStik gora aurkitzen direla ikusi da³².

1.5.1.1 Altuera baxu idiopatikoa

Paziente hauek altuera baxuaren definizioa betetzeaz gain beste zenbait irizpide betetzen dituzte: garaiera normala jaiotze momentuan, gorpuzkera proportzio normalak, gaixotasun kronikorik, organikorik, endokrinopatikorik edota trastorno psikoafektiborik ez azaltzea, elikadura egokia eta hazkuntza denbora normala edo motela azaltzea, hau da, altuera baxuaren kausa ezezaguna izatea³³.

1.5.2. Turner sindromearekin elkartutako altuera baxua

Turner sindromea neska gazte eta nerabeen altuera baxua eta amenorrea primarioa sortzen duen gaixotasuna da, non X kromosoma edo bere zati baten galera ematen den. Sindrome honen barruan hazkuntza asalduretz gain, buxadura linfatikoa, zelula germinalen akatsak, bihotzeko malformazioak... eman daitezke.

Kasu honetan, hazkuntza hormonaren jariapen testak ez daude indikatuak paziente hauek ez baitaude hazkuntza hormonaren jariapenaren murrizpena nahiz eta altuera baxua erakutsi. Jarraipenean estrogenoen bidezko tratamenduaren hasiera adina, mota eta dosia zehaztu behar dira.

- Inklusio irizpideak: Turner sindromearen diagnostikoaren estudio zitogenetikoa non kariotipoaren emaitzak zehazten diren eta 2 urte edo gehiago izatea. Hazkuntza abiadura atzeratua (< p10 6 hilabetetan). Irizpide analitikoak dagokienez, hormona tiroideoak eta antigorputz antitiroideoak, IGF1 eta IGFBP3, glikohemoglobina eta gaixotasun zeliakoaren markagailuak zehaztuko dira.

- Exklusio irizpideak: neoplasia aktiboa edo honen tratamendua amaitu zenetik urte bat baino gutxiago eman bada. Hezur displasia edota gaizki kontrolatutako Diabetes Mellitusa. Gaixotasun akutua fase kritikoan izatea, hezur adin heldua edota inklusio irizpideak ez betetzea.
- Gomendatutako dosia: 0,045-0,050 mg/kg/egun.

GH bidezko tratamenduak altuera finalaren normalizazioa erakutsi du Turner sindromea pairatzen duten nesketan. Hortaz gain, hazkuntza hormona eta estrogeno bidezko tratamenduak emaitza hobekak erakutsi dituzte hazkuntza eta nesken itxura osasuntsuan³⁴⁻³⁵.

1.5.3. Giltzurrun gutxiegitasun kronikoarekin elkartutako hazkuntza akatsa

Giltzurrun gutxiegitasunak altuera baxuarekin duen erlazioa konplexua da. GH akklamendua haur haueetan murriztuta aurkitzen da. “GH binding” proteina murriztuta aurkitzen da eta IGF-Iaren jariapena gibelean murriztuko da, ez baitago honen sorrera egokia estimulatuko duen GH nahikoa, “IGFBP proteinak” handituta aurkituko diren bitartean, IGFBP3 bereziki. IGF-I kopuru libre eta erabilgarria murriztuko denez, honen bioaktibitatea murriztuko da altueran eragina sortuz.

- Inklusio irizpideak: giltzurrun irazpena %50 baino txikiagoa (Schwartz metodoaren bidez neurtua) eta 2 urte edo gehiago izatea. Dialisi peritoneal edo hemodialisi bidezko tratamendu kronikoa jasotzea eta nerabezaro aurreko egoeraren balorazioa.
 - Irizpide auxologikoak: pazienteak altuera baxua (- 2DS edo gurasoen altuera mediotik – 1DSra aurkitzea), hazkuntza abiadura moteldua ($< p10$ 6 hilabetez mantendua) eta hezurren heldzearen urte bateko atzerapena adin kronologikoarekiko izan beharko ditu pazienteak.
 - Irizpide analitikoak: T4 librea, IGF-1 eta IGFBP3.
- Exklusio irizpideak: gaixotasun kardiobaskular larria, osteopatia larria, Diabetes Mellitus sintomatikoa, patologia gaizto aktiboa eta giltzurrun transplantea dira.
- Gomendatutako dosia: 0,045-0,050 mg/kg/egun.

Jarraipenerako endokrinoaren informeaz gain informe nefrologikoa bidali beharko da non hauek zehaztuko diren: kreatinina serikoa, irazpen glomerularra (ml/min/1,73m²), bikarbonato plasmatikoa, PTH eta kaltzio/fosforo metabolismoa, Coulter, HbA1c, TSH, tentsio arterialaren pertzentila eta hazkuntza hormonaz gain erabiltzen diren farmakoen dosia eta administrazio jarraibidea.

Giltzurrun gutxiegitasun kronikoarekin erlazionatutako altuera baxua duten haurren GH tratamenduak emaitza onak lortu ditu. Hortaz gain, emaitzarik onenak tratamenduaren lehenengo urtean ikusi dira baino tratamendua mantentzen bada hobekuntzak ikusten jarraitzen dira modu motelago batean³⁶.

1.5.4. Prader-Willi sindromearekin elkartutako altuera baxua

Honako sindromea 15. kromosomaren beso luzean aitarengandik jasotako geneen espresio urriagatik ematen da, kasu gehienetan modu esporadikoan emanda. Sindrome honen ezaugarri kliniko garrantzitsuenak hipotonia neonatala, garaiera baxua, hipogonadismo hipotalamikoa, atzerapen mental moderatu – larria, hiperfagia konbulsiboa eta honekin erlazionatutako obesitate larria dira.

- Inklusio irizpideak: Prader Willi sindromearen diagnostikoaren estudio zitogenetikoa eta 2 urte edo gehiago izatea. Irizpide analitikoak: T4 librea, IGF-1, IGFBP3, glukosarekiko tolerantzia testa, DXA bidezko gorputz konposizioaren azterketa (inpedanziometria), bizkar-hezur dortsolunbarraren informe erradiologikoa, glikohemoglobina eta otorrinolaringologiako informe polisomnografikoa.
- Exklusio irizpideak: obesitate morbida, glukosarekiko intolerantzia edo Diabetes Mellitusa, eskoliosia 20° baino gehiago, apnea hipopnea sindromea eta amigdala eta adenoideen hipertrofia buxatzailea.
- Gomendatutako dosia: 1,0 mg/m² SC/egun. Kasu honetan, ezin da 2,7 mg/egun baino gehiagoko dosia eman.

Prader Willy sindrome duten haurretan GH terapiaren bidezko tratamenduak dosi nahikoan jasotzeak 4 urtetan zehar gorpuzkeran eta funtzio fisikoetan hobekuntza handia erakutsi du³⁷.

1.5.5. Adin gestazionalerako txikia izandako haurraren altuera baxua.

Jaioberri hauen luzeera eta/edo pisua jaiotzerakoan beraien adin gestazionalarekin konparatuta -2 DS edo p3tik behera kokatzen dira. Etiologiari dagokionez, kausa fetalak, amaren ondoriozkoak, plazentarioak edo ambientalak bereizten dira. Haur hauetatik %90ak 2 urterekin beraien luzeera genetikoa lortzen dute. Bestetik, %10k ez du lortzen eta 4 urteetara ez badute hazkuntza berreskuratu – 2,5 DS eta -1 DS altuera genetiko ajustatutik behera geratu badira hazkuntza hormonaren bidezko tratamenduari etekina atera diezaioke.

- Inklusio irizpide analitikoak: T4 librea, IGF-1, IGFBP3, gluzemia basala, glikohemoglobina, lipidograma eta presio arteriala.
- Exklusio irizpideak: nerabezaroaren hasiera (nesketan 11 urte eta mutiletan 12 urte edo gehiago badute eskumuturraten erradiografia bat elkartu beharko da eskaeran hezur adina zehazteko. Hortaz gain, karbohidratoekiko intolerantzia, Diabetes Mellitusa edo intsulinarekiko intolerantzia bereizten dira baita GnRHarekin tratatutako pazienteak ere.
- Gomendatutako dosia: 0,035 –0,067 mg/kg/egun

Jarraipenari dagokionez, hazkuntza abiadura +1 cm/urte baino txikiagoa bada urte batera tratamendua bertan behera utziko da. Adin gestazionalerako txikiak diren haur oso gazteetan non ez den espontaneoki hazkuntza berreskuratu GH bidezko tratamenduak emaitza onak lortu ditu hazkuntza azeleratuz eragin desiragaitz adierazgarrikerak erakutsi gabe³⁸.

1.5.6. “Short Stature Homeobox” (SHOX) geneari elkartutako altuera baxua

X eta Y kromosomen eremu pseudoautosomikoetan kokatutako SHOX genearen mutazioak nesketan modu larriagoan ematen den manifestazio primario moduan altuera baxua erakusten du³⁹. Honekin batera paziente hauetan esku eta hanka motzagoak eta eskuetan madelung deformazioa (erradioaren fisis distalaren displasia fokala), “cubitus valgus” edo hipertrofia muskularra ikusi ditzakegu.

- Inklusio irizpideak: SHOX genearen diagnostikoaren estudio genetiko molekularra PAR1 eremuan eta 2 urte edo gehiago izatea. Pazienteak -2DS altuera eta hazkuntza abiadura moteldua ($< p10$ 6 hilabetez mantendua). Irizpide analitikoak: T4 librea, IGF-1, IGFBP3 eta glikohemoglobina.
- Exklusio irizpideak: gaixotasun kroniko edo sistemikoa, Diabetes Mellitus gaizki kontrolatua, prozesu tumoral aktiboa, gaixotasun akutua fase kritikoan eta hezur adin heldua.
- Gomendatutako dosia: 0,045-0,050 mg/kg/egun.

GH bidezko tratamenduak SHOX genearen alterazioa adierazten duten haurretan hazkuntza abiaduraren handipena eta honen desbideratze estandarraren normalizaioa erakutsi du 2 urteko tratamendu periodoetan⁴⁰.

1.5.7. GH biologikoki inaktibatua

Hazkuntza hormona estrukturaliki normala baino biologikoki ez erabilgarria duten pazienteak dira. Pazienteek altuera eta hazkuntza abiadura baxuak erakusten badituzte ere, GH maila altuak eta IGF-I maila baxuak adierazten dituzte. Paziente hauek GH exogenoarekiko erantzun ona dute.

- Inklusio irizpideak: pazientearen altuera -2DS azpitik izatea, hazkuntza abiadura P25 baino baxuagoa urte batetan zehar izatea berain adin oseoren arabera, hezur hazkuntza atzeratua izatea eta hazkuntza atzeratu dezaketen beste patologiak ezeztatzea.
- Inklusio analitikoak: GH estimulazio testa normala izatea. Nesketan kariotipo normala eta funtzio tiroideo normala izatea. IGF1 mailak -1DS azpitik egotea.
- Exklusio irizpideak: prozesu tumoral aktiboa edota honen tratamendu eta sendaketatik urte bat baino gutxiago pasa izana, gaixotasun akutua fase kritikoa edota hezur adin heldua izatea.
- Gomendatutako dosia: 0,025-0,035 mg/kg/egun.

GH inaktiboa erakutsi duten pazienteetan hazkuntza hormona errekonbinante bidezko tratamenduak hazkuntza hobekuntzak erakutsi ditu⁴¹.

2. HELBURUAK ETA HIPOTESIAK

2.1. HELBURUAK

Lan honen helburua bikoitza da:

- GH errekonbinantearen eragina neurtzea patologia motaren arabera.
- Tratamenduak sortu ditzakeen eragin desiragaitzen intzidentzia aztertzea.

2.2. HIPOTESIA

- Hipotesis nuloa (H_0): hazkuntza hormonarekin tratatzen diren paziente guztiak modu berean erantzuten diote tratamenduari, pairatzen duten gaixotasunak erantzuna baldintzatzen ez duelarik.
- Hipotesis alternatiboa (H_1): hazkuntza hormonarekin tratatzen diren pazienteek modu ezberdinean erantzuten diote tratamenduari, pairatzen duten gaixotasunaren arabera.

3. MATERIALA ETA METODOAK

3.1. DISEINUA

Kohortes ikerketa erretrospektibo deskribatzailea da. Ikerketan GH errekonbinantearekin 2005eko martxotik 2016ko abendu bitartean tratatu diren pazienteak aztertzen dira. Horretarako oinarrizko irizpide hauek bete behar dituzte:

- Inklusio irizpideak: osasun idazkaritza orokorrak GH errekonbinantearekin tratatuak izateko onartuak izatea eta tratamendua jaso izana 2005eko martxotik 2016ko abendua arte.
- Exklusio irizpidea: tratamendua jasotzen urte batera ez iristea.

Baieztatzen da aztertutako pazienteek tratamendua jasotzeko 2010ean zehaztutako irizpideak betetzen dituztela eta patologien arabera taldeka sailkatzen dira. Modu honetan, tratamendua jaso duten haurren honako datuak jaso dira.

- Datu epidemiologikoak: zehaztutako denbora bitartean tratamendua jaso duten haurren historia zenbakia, jaiotze data, sexua eta tratamenduarekin hasi ahal izateko bete behar izan duten irizpidea eta hasiera adina.
- Datu antropometrikoak: haurren altuera genetikoa eta tratamendua hasi baino lehenagoko altuera, hazkuntza abiadura eta desbideratze estandarra beraien adina eta sexuaren arabera. Hauetaz gain, tratamenduarekin hasi eta ondorengo lehenengo, bigarren eta hirugarren urteetan beraien altuera, hazkuntza abiadura eta desbideratze estandarra jaso dira.
- Hazkuntza hormonaren tratamenduan deskribatuta dauden eragin desiragaitzak:
 - Glukosarekiko intolerantzia edo diabetes mellitusaren agerpena.
 - Azaleko asaldadurak: lipodistrofia, lipohipertrofia edota azaleko eritemak.
 - Hipertentsio intrakraneal onbera, zefalea edota ikusmen alteraziok.
 - Hipotiroidismoaren garapena.
 - Femur buruaren epifisiolisia.
 - Hazkuntza hormonaren aurkako antigorputzen agerpena.

3.2. METODO ESTADISTIKOAK

Eragiketa estatistikoak egiteko IBM SPSS Statistics programaren 23. bertsioa erabili da. Aldagai kualitatiboak frekuentzia eta portzentaje eran azaldu dira. Aldagai kuantitatiboak media eta desbideratze estandar eran edo mediana eta rango eran azaldu

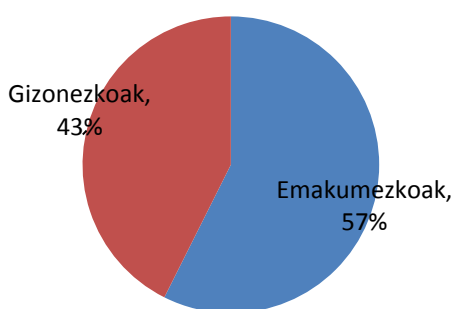
dira, banaketa normala edo ez normala duten arabera. Kolmogorov-smirnov testaren bidez laginaren banaketaren normaltasuna zehaztu da.

Esangura maila $p < 0,05$ denean zehaztu da.

4. EMAITZAK

4.1. LAGINAREN DESKRIBAPENA

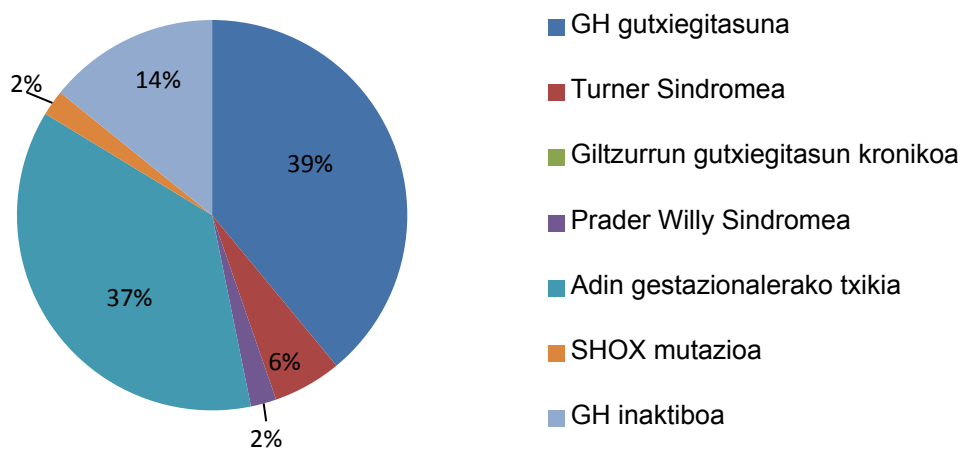
141 paziente aztertu dira 81 emakumezko (%57,4) eta 60 gizonezko (%42,6). Tratamendua haserakoan pazienteek zuten adinaren mediana 115 hilabetekoa da (tartea: 13-184 hilabete). Hortaz gain, SHOX genearen mutazioari dagokion datuei erreparatzen badiogu desbideratze estandarra eta haziera abiadura bakarrik lehenengo urtean aztertu ditzakegu. Giltzurrun gutxiegitasun kronikoagatik tratamendua jaso duen pazienterik ez dagoenez ez dira ikerlanean aztertu.



1.grafikoa. Pazienteen kopurua sexuaren arabera.

4.1.1. Paziente distribuzioa patologiaren arabera

GH bidezko tratamendua jaso duten 141 paziente hauek patologiaren arabera sailkatu dira eta azpitalde bakoitzean sexua, altuera genetikoa eta tratamenduaren hasieran zuten adina eta altueraren mediana aztertu dira (2. taula).



2.grafikoa. Hazkuntza hormona jasotzen duten pazienteak patologiaren arabera.

Tratamendua jaso duten paziente gehienak GH gutxiegitasuna azaltzen dute (n=55). Maiztasunean hurrengoak adin gestazionalerako txikiak dira (n=52). Ez dago pazienterik giltzurrun gutxiegitasun kronikoarekin tratamendua jaso dutenen artean.

Sexuari dagokionez, azpimarratu Turner sindromea duten paziente guztiak emakumezkoak direla gaixotasun hau emakumezkoek bakarrik pairatu dezaketelako.

2.taula. Pazienteen distribuzioa patologiaren arabera. Taulan parametro hauek aurkitzen dira: (n) paziente kopurua, sexua (♂ gizonezkoa eta ♀ emakumezkoa), tratamenduaren hasieran adinaren eta altueraren mediana eta pazienteen altuera genetikoaren mediana.

	n	Sexua (%)		Tratamenduaren hasierako adina (hilabeteak) mediana (tartea)	Tratamenduaren hasierako altuera (cm) mediana (tartea)	Altuera genetikoa. (cm) mediana (tartea)
		♂	♀			
GH urritasuna	55	29 (%52,7)	26 (%47,3)	130 (24 – 184)	128,8 (72 – 160,4)	167,9 (128 – 187,6)
Turner sindromea	8	8 (%100)	0 (%0)	90 (41 – 184)	109,7 (153,4 – 167)	164,7 (153,5 – 167)
GGK*	0	0	0	0	0	0
Prader Willy sindromea	3	1 (%33,3)	2 (%66,7)	87 (32 – 120)	128,7 (89 – 141,3)	177 (167,3 – 178,2)
AGT**	52	20 (%38,5)	32 (%61,5)	73 (36 – 152)	102 (84,1 – 136,8)	160,3 (149,5-178,2)
SHOX mutazioa	3	3 (%100)	0 (%0)	155 (71 – 155)	139 (109,8 – 142)	149 (147,6-149)
GH inaktiboa	20	10 (%50)	10 (%50)	127 (51 – 169)	126,9 (100,3 – 144)	165,8(150,3-181)

*GGK: giltzurrun gutxiegitasun kronikoa. **AGT: adin gestazionalerako txikia.

Tratamenduaren hasierako adinari dagokionez, taldeak homogeneoak ez direla esan dezakegu. SHOX genearen mutazioarengatik tratatzen diren pazienteak beranduago hasi dira tratamendua jasotzen (155 hilabete). Tratamenduarekin lehen hasten direnak adin gestazionalerako txikiak diren pazienteak dira (73 hilabete) .

Era berean, tratamenduaren hasieran adin gestazionalerako txikiak diren pazienteek altuera baxuena aurkezten zuten (102 cm). Aldiz, SHOX genearen mutazioagatik tratatuak izan diren haurrak altuera altuena aurkezten zuten (139 cm).

Altuera genetikoari dagokionez, SHOX genearen mutazioa duten pazienteak altuera genetiko txikiagoa dutela ikusi dezakegu (149 cm). Prader Willy sindromea duten pazienteek altuera genetiko handiena azaltzen dute (177 cm).

4.2. HAZIERA ABIADURAREN KONPARAKETA

Haziera abiadura paziente batek urte batean jasaten duen altueraren igoera da.

4.2.1. Konparaketa orokorra

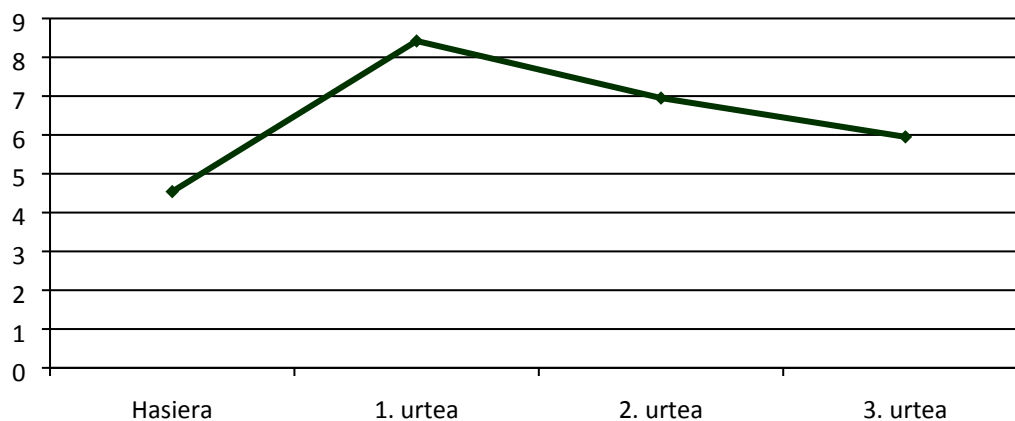
Pazienteen haziera abiaduraren datuak tratamenduaren hasieran, urtebetera, bi urtetara eta hiru urtetara aztertu dira (3. taula). Haziera abiaduraren datuak 85 pazienteetan jaso dira paziente hauek bakarrik jaso baitute tratamendua hiru urtez.

Orokorrean haziera abiaduraren hobekuntza ikusten da lehenengo urtean eta bigarren eta hirugarren urteetan behera egiten du progresiboki (3. grafikoa).

3.taula. Haziera abiaduren konparaketa orokorra Tratamenduaren eragina aztertzen da hau hartzen hiru urtez mantendu diren pazienteetan hauen kopurua (n) eta haziera abiaduraren media zehaztuz.

	n	Haziera abiaduraren (cm/urte) Media \pm DS
Hasiera	85	4,54 \pm 1,55
1. urtea	85	8,42 \pm 1,92
2. urtea	85	6,95 \pm 1,48
3. urtea	85	5,95 \pm 1,82

3.grafikoa. Haziera abiaduren grafiko orokorra. Tratamendua 3 urtetan zehar hartzen ari diren pazienteetan lortutako haziera abiaduren mediak aztertzen dira.

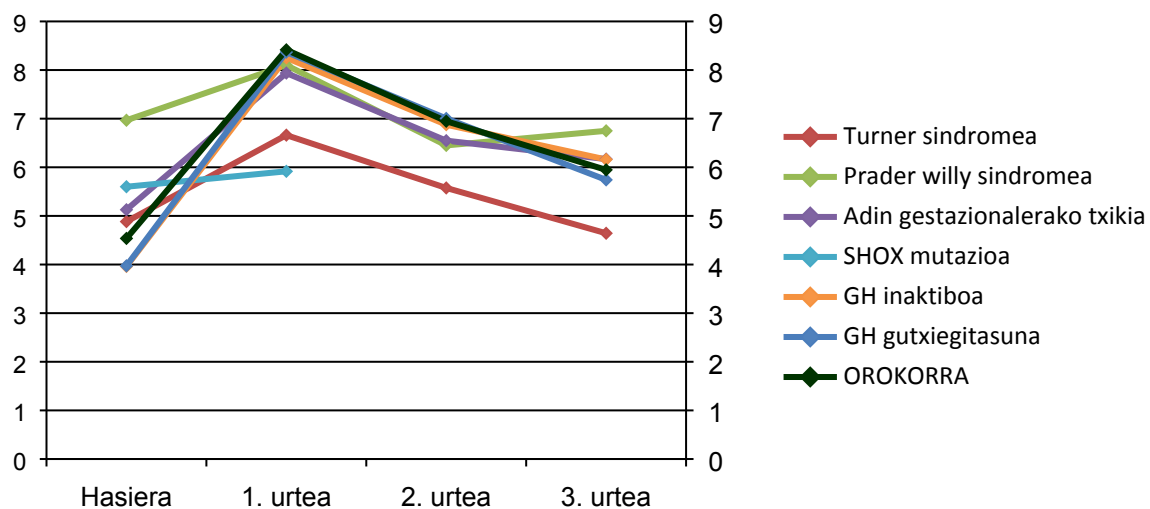


4.2.2. Konparaketa patologiaren arabera

Emaitzak patologiaren arabera aztertuta 4. taulan aurkezten dira.

Aztertu diren patologietan haziera abiaduraren eboluzioa antzekoa da eta tendentzia orokorrarekin bat dator.

Prader Willy sindromearen taldean hirugarren urtean haziera abiaduraren igoera bat deskribatzen da (6.45 cm/urteik 6.75 cm/urtera).



4.grafikoa. Haziera abiaduren grafiko patologien arabera. Grafikoan patologia bakoitzaren arabera 3 urtetan zehar tratamendua hartzen ari diren pazienteek lortutako haziera abiaduren mediak aztertzen dira baita haziera abiaduraren media orokorraren ere.

Talde guztietan hirugarren urtean haziera abiadura hasierakoa baino handiagoa da. Turner sindromea duten pazienteak dira hasierako haziera abiadura baino baxuagoa aurkezten duten bakarrak hirugarren urtean (4,88cm/urtetik 4,64 cm/urtera).

4.taula. Haziera abiaduren konparaketa patologiaren arabera. Taulan tratamendua jaso baino lehen eta hau jaso eta hurrengo hiru urteetan taldeen arabera ikusitako haziera abiaduraren media zehazten da. Talde bakoitzean aurkitzen diren paziente kopurua (n) eta esanguratasun maila (p) ikusi daitezke.

	Tratamenduaren hasiera		1.urtea		2.urtea		3.urtea	
	n	Media \pm DS (cm/urte)	n	Media \pm DS (cm/urte)	n	Media \pm DS (cm/urte)	n	Media \pm DS (cm/urte)
GH gutxiegitasuna	55	3,97 \pm 1,51	55	8,40 \pm 1,95	44	7,00 \pm 1,67	35	5,74 \pm 2,28
Turner sindromea	8	4,88 \pm 1,49	8	6,66 \pm 1,2	8	5,57 \pm 1,50	7	4,64 \pm 2,09
Prader Willy sindromea	3	6,97 \pm 1,80	3	8,1 \pm 3,06	2	6,45 \pm 0,92	2	6,75 \pm 0,35
AGT**	52	5,13 \pm 0,92	52	7,94 \pm 1,64	38	6,55 \pm 1,77	31	6,16 \pm 1,25
SHOX mutazioa	3	5,60 \pm 0,36	3	5,92 \pm 0,98	0		0	
GH inaktiboa	20	3,96 \pm 1,18	20	8,25 \pm 2,89	17	6,88 \pm 1,32	10	6,16 \pm 1,79
p*	0,000		0,110		0,220		0,332	

*Anova eta Scheffé post hoc testa aplikatuta. **AGT: adin gestazionalerako txikia;

4.3. ALTUERAREN DESBIDERATZE ESTANDARRAREN KONPARAKETA

Paziente baten altueraren desbideratze estandarrak paziente horren altuera erreferentziako populazioaren altueraren mediatik zenbat aldentzen den adierazten digu.

Balore negatiboa aurkezten badu, paziente horren altuera populazio horren altueraren media baino baxuagoa dela esango digu.

4.3.1. Konparaketa orokorra

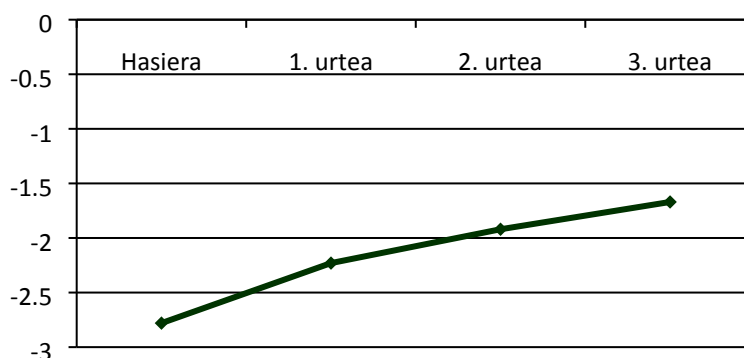
Pazienteen altueraren desbideratze estandarren datuak tratamenduaren hasieran, urtebetera, bi urtetara eta hiru urtetara aztertu dira (5. taula).

5.taula. Desbiazio estandarren (DS) konparaketa orokorra. Tratamendua jaso duten pazienteen desbideratze estandarren media aztertzen da baita urteko aztertu diren paziente kopurua (n) ere.

	n	Desbideratze estandarren Media \pm DS
Hasiera	141	-2,78 \pm 0,68
1. urtea	141	-2,23 \pm 0,77
2. urtea	109	-1,92 \pm 0,75
3. urtea	85	-1,67 \pm 0,86

Ikerketa egiteko garaian haur guztiek ez zeramaten denbora berdina tratamenduarekin. Horrela, tratamenduaren hasieran 141 paziente jaso genituen, eboluzioaren lehenengo urtean paziente guztiak jaso dira, baina bigarren urtean 109 eta hirugarren urtean 85 pazienteen datuak bakarrik bildu ditugu.

Orokorrean desbideratze estandarren hobekuntza ikusi dugu tratamenduaren eboluzioan zehar pazienteen altuerak mediara hurbildu direlarik. Tratamenduaren hasieran desbideratze estandarra -2,78an zegoen eta hirugarren urtean -1,67an. Hobekuntza hau uniforme izan da 3 urteetan zehar (5. grafikoa).



5.grafikoa. Haziera abiaduren grafiko orokorra. Tratamendua hartzen ari diren 3 urtetan zehar lortutako haziera abiaduren mediak aztertzen dira.

4.3.2. Konparaketa patologiaren arabera

Emaitzak patologiaren arabera aztertuta 6. taulan aurkezten dira.

Aztertu diren patologietan desbideratze estandarren eboluzioa antzekoa da eta tendentzia orokorrarekin bat dator. Hirugarren urtean desbideratze estandarra mediatik gertuago dago.

Salbuespena Prader Willy sindromedun taldea da; talde honen pazienteek lehenengo urtean hobekuntza aurkezten badute ere hurrengo urteetan mediatik urruntzen dira. Hala ere, 3 urteetan desbideratze estandarrak hobekuntza aurkezten du ere (-0,94 DS_{Stik} -0,55DS_{Sra}).

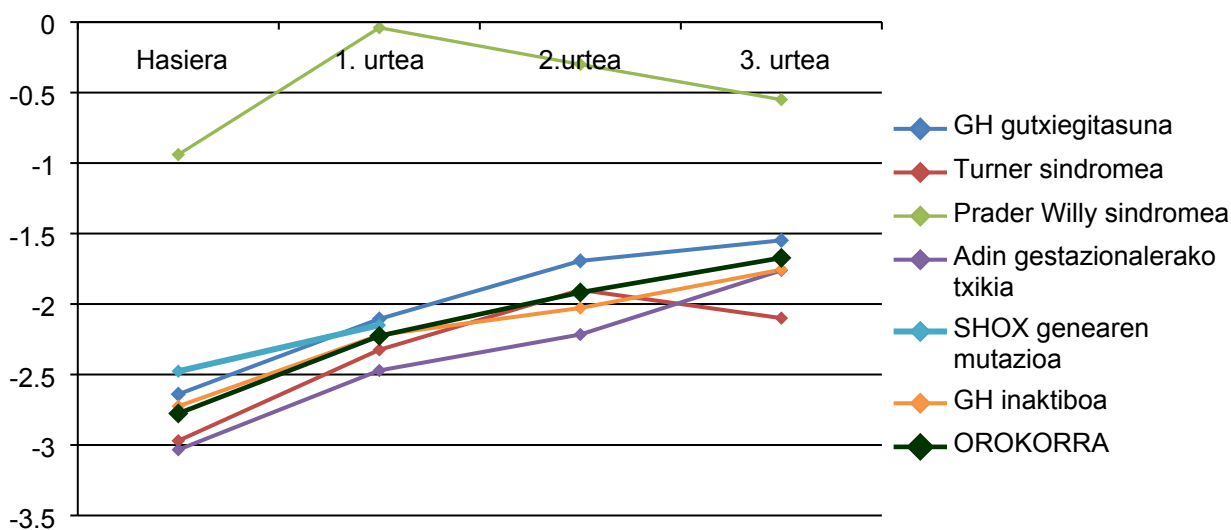
6.taula. Desbideratze estandarren konparaketa patologiaren arabera. Taulan tratamendua jaso baino lehen eta ondorengo hiru urteetan zehar taldeen arabera ikusitako desbideratze estandarrak zehazten dira. Talde bakoitzean aurkitzen diren pazienteen kopurua (n) eta esanguratasun maila (p) ikusi daitezke.

	Hasiera		1.urtea		2.urtea		3.urtea	
	n	Media ± DS	n	Media ± DS	n	Media ± DS	n	Media ± DS
GH gutxiegitasuna	55	-2,64 ± 0,72	55	-2,10 ± 0,70	44	-1,69 ± 0,78	35	-1,55 ± 0,70
Turner sindromea	8	-2,97 ± 0,71	8	-2,32 ± 0,81	8	-1,90 ± 0,61	7	-2,10 ± 0,79
Prader Willy sindromea	3	-0,94 ± 0,70	3	-0,04 ± 0,31	2	-0,30 ± 0,00	2	-0,55 ± 0,35
AGT**	52	-3,03 ± 0,54	52	-2,47 ± 0,76	38	-2,22 ± 0,61	31	-1,76 ± 1,06
SHOX mutazioa	3	-2,47 ± 0,20	3	-2,15 ± 0,33	0		0	
GH inaktiboa	20	-2,72 ± 0,36	20	-2,22 ± 0,42	17	-2,03 ± 0,64	10	-1,76 ± 0,61
p*	0,000		0,000		0,000		0,175	

*Anova eta Scheffé post hoc testa aplikatuta. **AGT: adin gestazionalerako txikia

Turner sindromea duten pazienteek ere lehenengo bi urteetan hobekuntza azaltzen dute baina hirugarren urtean desbideratze estandarra mediatik urruntzen da.

Talde guztiak hirugarren urtean mediatik $-2DS$ baino gutxiago aldentzen dira Turner sindromearen taldea izan ezik.



6.grafikoa. Desbideratze estandarren grafikoa patologiaren arabera. Grafikoa patologia ezberdinen eta orokorrean tratamendua jaso duten pazienteen desbideratze estandarren mediaren aldaketa orokorra hasieran eta hurrengo 3 urteetan zehar ikusi dezakegu.

4.4. ERAGIN DESIRAGAITZAK

Tratamendua hasten denetik hiru urtera agertzen diren eragin desiragaitzak 7. taulan zehazten dira.

7.taula. Tratamendua jasotako hiru urteetan zehar agertu diren eragin desiragaitzak.

Taulan aztertutako pazienteak (n) eta urtea zehazten dira baita garatutako eragin desiragaitzak ere.

	1.urtea (n=141)	2.urtea (n=110)	3.urtea (n=85)
Hipotiroidismo	1	1	2
Azaleko eritasunak	0	1	0
Zefalea	1	1	0

Deskribatu diren 3 eragin desiragaitzak hipotiroidismoa (4 kasu), azaleko eritasun arinak (kasu 1) eta zefalea (2 kasu) dira. Eragin desiragaitz hauek GH gutxiegitasuna duten pazienteetan (hipotiroidismoa 3 kasu eta zefalea kasu 1), adin gestazionalerako txikietan (azaleko eritasunen kasu 1 eta zefalea kasu 1) eta GH inaktiboa duten pazienteetan (hipotiroidismo kasu 1) agertu dira. Beste patologien taldeetan ez da eragin desiragaitzik azaldu.

5. EZTABAIDA

GH bidezko tratamendua FDAk 1985. urtean GH gutxiegitasuna duten pazienteak tratatzeko onartu zuen⁴².

Bestalde, hazkuntza hormonaren gutxiegitasuna beste patologien ondorio izan daiteke. Horrela, hurrengo urteetan tratamenduaren erabilera terapeutikorakoan patologia berriak onartzen joan dira.

Azken urteetan, tratamendua jasotzeko irizpide berriak aztertzen ari dira. Noonan sindromea horren adibide argia da, izan ere, tratamenduak paziente hauen hazkuntza sustatzen duela adierazi dute ikerketek⁴³.

Gure laginean, GH gutxiegitasuna paziente kopuru handiena duen taldea da.

Sexuari dagokionez, emakumezko gehiagok jaso dute tratamendua. Turner sindromea duten pazienteak definizioz emakumezkoak dira. Horren ondorioz, tratamenduaren eragina sexuaren arabera ezin da aztertu, patologiaren arabera baizik.

Tratamenduarekin hasterakoan pazienteek zuten adina eta altuera aztertzean harremana dutela ikusi daiteke. SHOX genearen mutazioa duten pazienteak beranduago hasi dira tratamendua hartzen horregatik dira altuenak tratamenduarekin hasterako orduan. Modu berean, tratamenduarekin lehenago hasi direnak adin gestazionalerako txikiak diren pazienteak dira eta horregatik dira altuera baxuena zutenak tratamenduarekin hasterakoan.

Altuera genetikoari dagokionez, SHOX genearen mutazioa duten pazienteak altuera genetiko txikiagoa dute. Altuera genetikoa gurasoen altueren media zehazten du. Datu honek, gizabanakoaren hazkuntza indibidualaren potentziala zehaztu dezake.

Kasu honetan altuera baxua SHOX genearen espresioaren murrizpenarekin erlazionatuta dago⁴⁴. Gurasoen azterketa genetikoa egin beharko litzateke. Geneen asaldadura ezagututa, altuera familiarra alterazio genetiko honengatik murriztuta egon daitekeen zehaztu daiteke.

5.1. TRATAMENDUAREKIKO ERANTZUNA

5.1.1. Erantzun orokorra

Desbideratze estandarren eta haziera abiaduren emaitzak aztertzen baditugu hazkuntza hormona errekonbinantea eraginkorra dela esan dezakegu.

Haziera abiadurari dagokionez, lehenengo urtean ematen da hobekuntza handiena. Hurrengo bi urteetan hazkuntza abiadura moteldu egiten da. Hala bada ere, hasierako mailatik gora mantentzen da.

Desbideratze estandarrari dagokionez, honen hobekuntza progresibo eta lineala ikusi da eboluzioan zehar. Pazienteen altuerak beraien adin eta sexuaren arabera dagokion mediara hurbildu dira. Tratamendua 3 urteetan zehar jaso ondoren mediatik – 2DS baino gertuago kokatzen dira pazienteak.

5.1.2. Erantzuna patologien arabera

GH gutxiegitasuna eta GH inaktiboa pairatzen duten pazienteak tendentzia orokorra jarraitzen dute baita adin gestazionalerako txikiak direnak ere. Talde batzuek ez dute tendentzia orokorra jarraitzen.

Turner sindromea

Tratamenduaren lehenengo bi urteetan beste taldeen tendentzia jarraitzen dute. 3. urtean ez dira beste taldeetan azaldu diren emaitzak ikusi.

Alde batetik, hirugarren urtean haziera abiadura moteldu eta hasieran baino baxuagoa da. Beste taldeetan, haziera abiadura moteltzen bada ere, ez da hasierako mailatik behera kokatzen.

Beste aldetik, hirugarren urtean desbideratze estandarra mediatik urrundu egiten da eta -2DStik behera kokatzen da. Tendentzia orokorrean pazienteak hirugarren urtean -2DS baino gertuago kokatzen dira mediatik.

Turner sindromea duten pazienteek bigarren mailako ezaugarri sexualen garapena sustatzeko estrogeno bidezko terapiak erabiltzen dituzte. Zenbait autoreek haziera abiaduraren murrizpen hori estrogeno bidezko tratamenduarekin elkartuta egon daitekeela uste dute ⁴⁵⁻⁴⁶. Hauek haziera abiadura moteldu dezaketela dirudi amaierako altuera murrizten ez badute ere.

Gainera, denbora luzean zehar tratamendua jaso ondoren altueraren hobekuntza handiagoa ikusi da hazkuntza hormona eta estrogeno bidezko tratamendua hartzen duten pazienteetan⁴⁷. Estrogeno bidezko tratamenduak amaierako altueraren normalizazioan laguntzen du⁴⁸.

Prader Willy sindromea

Lehenengo urtean tendentzia orokorra jarraitzen badu ere ondoren beste taldeekiko aldea erakusten du.

Alde batetik, haziera abiadura lehenengo urtean gora egiten du, maila gorena lortuz. Bigarren urtean haziera abiadura moteldu egiten da. Hirugarren urtean, ordea, haziera abiadurak gora egiten du berriz.

Bestetik, lehenengo urtean DSA mediara hurbiltzen da. Bigarren eta hirugarren urtean modu progresibo batean desbideratze estandarra mediatik aldendu egiten da.

Altuera baxua patologia honen ezaugarria da. Paziente batzuk adin gestazionalerako txikiak dira. Beste batzuk GHaren urritasuna aurkezten dute. Hazkuntza hormonaren maila normalak dituzten pazienteak ere badaude. Horrek hazkuntza hormonaren erabileraren zergati fisiopatologikoa kolokan jartzen du patologia honetan⁴⁹.

Eragin fisiologiko zehatza ezagutzen ez bada ere, tratamenduak patologia honetan azaltzen dituen onurek bere erabilera bultzatzen dute. Gantzen eta HDL/LDL kolesterolaren ratioa hobetzen du⁵⁰. Pazienteen garapen motore eta mentala hobetzen du⁵¹. Honekin batera BMI, buru zirkunferentzia, gorpuzkera eta gorputzaren hazkuntza harmonikoaren sustapena ikusi da tratamenduarekin⁵².

Desbideratze estandarrarekin elkartutako emaitzak estatistikoki esanguratsuak badira ere, 3 paziente bakarrik aztertu dira. Horren ondorioz, ezin dira lortutako emaitzak orokortu. Patologia hau pairatzen duten paziente kopuru handiagoko taldeen portaera aztertu beharko litzateke.

SHOX genearen mutazioa

Paziente hauetan lehenengo urtean emandako erantzunaren datuak lortu ditugu soilik; gainera, emaitzak ezin dira orokortu hiru paziente bakarrik aztertu direlako.

Pazienteek tendentzia orokorra jarraitzen dute lehenengo urtean. Hala bada ere, haziera abiaduraren hobekuntza txikiena lortu dute baita desbideratze estandarraren hobekuntza txikiena ere.

Autore batzuek, SHOX genearen mutazioa duten pazienteek Turner sindromearen antzeko portaera aurkezten dutela deskribatu dute⁵³.

5.2. ERAGIN DESIRAGAITZAK

Tratamendua jaso dutenen artean 7 eragin desiragaitz agertu dira. Azaldutako eragin desiragaitzak hipotiroidismoa (4 kasu), azaleko eritasun arinak (kasu 1) eta zefalea (2 kasu) dira.

Eragin desiragaitz gehien garatu dituen taldea GH gutxiegitasuna duten pazienteena da. Talde honetan ere, hipotiroidismo kasu gehienak agertu dira.

GH gutxiegitasuna paziente gehien dituen taldea da. Paziente gehiago izanik, aukera gehiago dago paziente batek eragin desiragaitz bat garatzeko. Ezin da zehaztu talde batek eragin desiragaitzak garatzeko berezko joera duenik.

Beste autoreek ere zehaztu duten moduan tratamenduaren segurtasuna baieztatzen da⁵⁴. Agertutako eragin desiragaitzak arinak izan dira edo tratamendu zehatza dute. Ikerketako pazienteetatik inork ez du tratamendua utzi behar izan eragin desiragaitzen ondorioz.

5.3. LIMITAZIOAK

Ikerketaren tamaina txikia da emaitzak orokortzeko. Tratamenduarekin hasi diren pazienteak 193 baziren ere, hauetatik 141 bakarrik aztertu dira; 34 paziente ez ziren gutxienez urte betez jarraitu, 14 pazienteetan ez dut informazio nahikoa lortu eta 5 pazienteek irizpide batengatik baino gehiagogatik tratatuak izan dira. Azken hauek tratamenduak emandako emaitzak zein irizpideren ondoriozkoa den zehazteko ezintasunagatik geratu dira kanpoan.

Paziente guztiek ez dituzte hiru urteak betetzen. Honen ondorioz, urte bakarra tratamenduarekin egondako pazienteak 141 baziren ere, 110 iristen dira 2 urteetara eta 85 hiru urteetara. Horrela, urteak pasatzen diren heinean paziente kopurua ere murriztu egiten da.

Paziente kopuru handiagoko eta jarraipen luzeagoko ikerketa beharrezkoa izango litzateke ondorio zehatzagoak lortzeko eta pazienteen altuera finala aztertzeko.

6. ONDORIOAK

Gure lagineko pazienteek erantzun ona aurkeztu dute hazkuntza hormona errekonbinantearen tratamenduarekiko.

Pazienteen haziera abiadura tratamendua jasotzen hasi eta urte betera handitu egiten da maila altuena lortuz eta hurrengo bi urteetan murriztu egiten da berriz. Tratamenduaren hirugarren urtean haziera abiadura hasierako maila baino altuagoa da Turner sindromea duten pazienteetan izan ezik.

Pazienteen altuerak tratamendua jasotzen hasi eta 3 urtetara populazioaren batz bestekotik -2DS baino gertuago kokatzen dira, Turner sindromea dutenak izan ezik.

GH bidezko tratamendua segurua dela ikusi da, gehien agertzen den eragin desiragaitza hipotiroidismoa izanik.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Allen D B. Tratamiento de la talla baja con hormona de crecimiento: ¿los beneficios merecen la pena? *Pediatrics*. 2006; 62(1): 461-6
2. Castro-Feijoo L, Pombo M. Diagnostico del retraso del crecimiento. Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. 2003; 50(6): 216-36.
3. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 350: 70.
4. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodriguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediat*. 201; 1:236-54.
5. Guyton C G, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 12ª edición. Barcelona: Elsevier; 2011.
6. Lorenzo P, Moreno A, et al. Velazquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 18ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.
7. Moreno B, Gargallo MA, Lopez de la Torre M. *Diagnostico y tratamiento en endocrinología*. Madrid: Editorial Diaz de Santos; 1994.
8. Italo Braghetto M, et al. Síndrome Prader-Willi asociado a obesidad mórbida: tratamiento quirúrgico. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 427-431.
9. Saz-Parkinson Z, Granados MS, Amate Blanco JM. Adherencia al tratamiento con Hormona de Crecimiento Recombinante en niños deficitarios: Control terapéutico e impacto económico. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). 2013.
10. Pombo Arias M et al. *Tratado de endocrinología pediátrica*. 2º edición. Madrid: Editorial Diaz de Santos; 1997.
11. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1532.
12. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, et al. *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*. Academic Press. 1983.

13. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press. 1976.
14. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4210.
15. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(5):1868.
16. Blethen SL, Allen DB, Graves D, et al. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(5):1704.
17. Cutfield WS, Wilton P, Benmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment.. *Lancet*. 2000; 355(9204):610.
18. Youngster I, Rachmiel R, Pinhas-Hamiel O, et al. Treatment with recombinant human growth hormone during childhood is associated with increased intraocular pressure. *J Pediatr*. 2012; 161(6):1116.
19. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, et al. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database.. *Horm Res*. 2007; 68(5):41-7.
20. Conway GS, Szarras-Czapnik M, Racz K, et al. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(6):899.
21. Bourguignon JP, Piérard GE, Ernould C, et al. Effects of human growth hormone therapy on melanocytic naevi. *Lancet*. 1993; 341(8859):1505.
22. Hansen TK, Møller J, Thomsen K, et al. Effects of growth hormone on renal tubular handling of sodium in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 281(6):E1326.
23. Pitukcheewanont P, Schwarzbach L, Kaufman FR. Resumption of growth after methionyl-free human growth hormone therapy in a patient with neutralizing antibodies to methionyl human growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15(5):653-7.

24. Wilton P, Mattsson AF, Darendeliler F, et al. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Pediatr*. 2010; 157(2):265.
25. Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(2):11
26. Allen DB, Rundle AC, Graves DA, et al. Risk of leukemia in children treated with human growth hormone: review and reanalysis. *J Pediatr*. 1997;131(1 Pt 2): S32
27. Carel JC, Butler G. Safety of recombinant human growth hormone. *Endocr Dev*. 2010; 18: 40-54
28. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2015. Somatropina. Eskuragarria: <http://www.pediamecum.es>.
29. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños. Reglamento de régimen interno del Comité Asesor de GH de Osakidetza. Comité asesor para la hormona de crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo. 2010.
30. Aguirrezabalaga B, Perez C. Talla baja: Diagnóstico y seguimiento desde Atención Primaria. *Sociedad de Pediatría de Asturias. Bol pediatr* 2006; 46: 261-264
31. Albertsson Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch up growth. *Acta Paediatr* 1994; 399: 64-70.
32. Keizer-Schramaa SM, Vanden Broeckb J, Sasa T, et al. Final Height of Growth Hormone-Treated GH-Deficient Children and Girls with Turner's Syndrome: The Dutch Experience. *Horm Res* 1999; 51 (suppl 3): 127-131
33. Wit JM, Reiter EO, Ross JL, et al. Idiopathic short stature: Management and growth hormone treatment. *Growth Hormone & IGF Research* 2008; 18; 111-135.
34. Sas TC, Stijnen T, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4607.
35. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3406.
36. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, et al. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Genentech Cooperative Study Group. *J Pediatr*. 1994; 124(3): 374.

37. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, et al. Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1581.
38. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, et al. Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: Results of a multi-center, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3095-101.
39. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007; 44(5):306.
40. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, et al. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(1):219.
41. Pagani S, Meazza C, Laarej K, et al. Efficacy of long-term growth hormone therapy in short children with reduced growth hormone biological activity. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34(5): 366-9.
42. Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016; 30: 749-755.
43. Şıklar Z, Genens M, Poyrazoglu S, et al. The Growth Characteristics of Patients with Noonan Syndrome: Results of Three Years of Growth Hormone Treatment: A Nationwide Multicenter Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016; 8(3): 305-12.
44. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr.* 2011; 75(2):81-9.
45. Steven DC, Kenneth M, Attie JF, et al. Growth Hormone Therapy of Turner Syndrome: The Impact of Age of Estrogen Replacement on Final Height. 2000; 85 (7): 2439-2445.
46. Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 200; 88(3):1119-25.
47. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, et al. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(5):1936

48. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84v(12):4607.
49. Grugni G, Sartorio A, Crinò A. Growth hormone therapy for Prader–willi syndrome: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 873–881.
50. de Lind van Wijngaarden RF, Ciandlone K, Gao Y, et al. Cardiovascular and metabolic risk profile and acylation-stimulating protein levels in children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(4):1758-66.
51. Myers SE, Whitman BY, Carrel AL. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: physical and neurodevelopmental benefits. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A(5):443-8.
52. Festen DA, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69(3):443-51.
53. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):4992.
54. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(5):1868-70

1. ERANSKINA

ETIKA KOMITEAREN BAIMENA



Donostia Ospitalea
Hospital Donostia

El CEIC del Área Sanitaria de Gipuzkoa ha evaluado la solicitud de Unai Hernández Dorronsoro como Tutor del Trabajo Fin de Grado de Medicina de la alumna Ainhoa Cuevas Garro, estudiante de 6º de Medicina, en calidad de autora del Trabajo Fin de Grado durante el curso académico 2016/2017 y titulado:

“Hazkuntza Hormonaren bidezko tratamendua pediatrian”

Y Resuelve:

Aprobarla, dado el compromiso expresado de que se respetará la Ley de Protección de Datos 15/1999, que proporcionará la información de manera anonimizada y garantiza los derechos de privacidad de sus pacientes de acuerdo al marco legal vigente.

Además los datos del estudio serán almacenados electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de Protección de Datos.

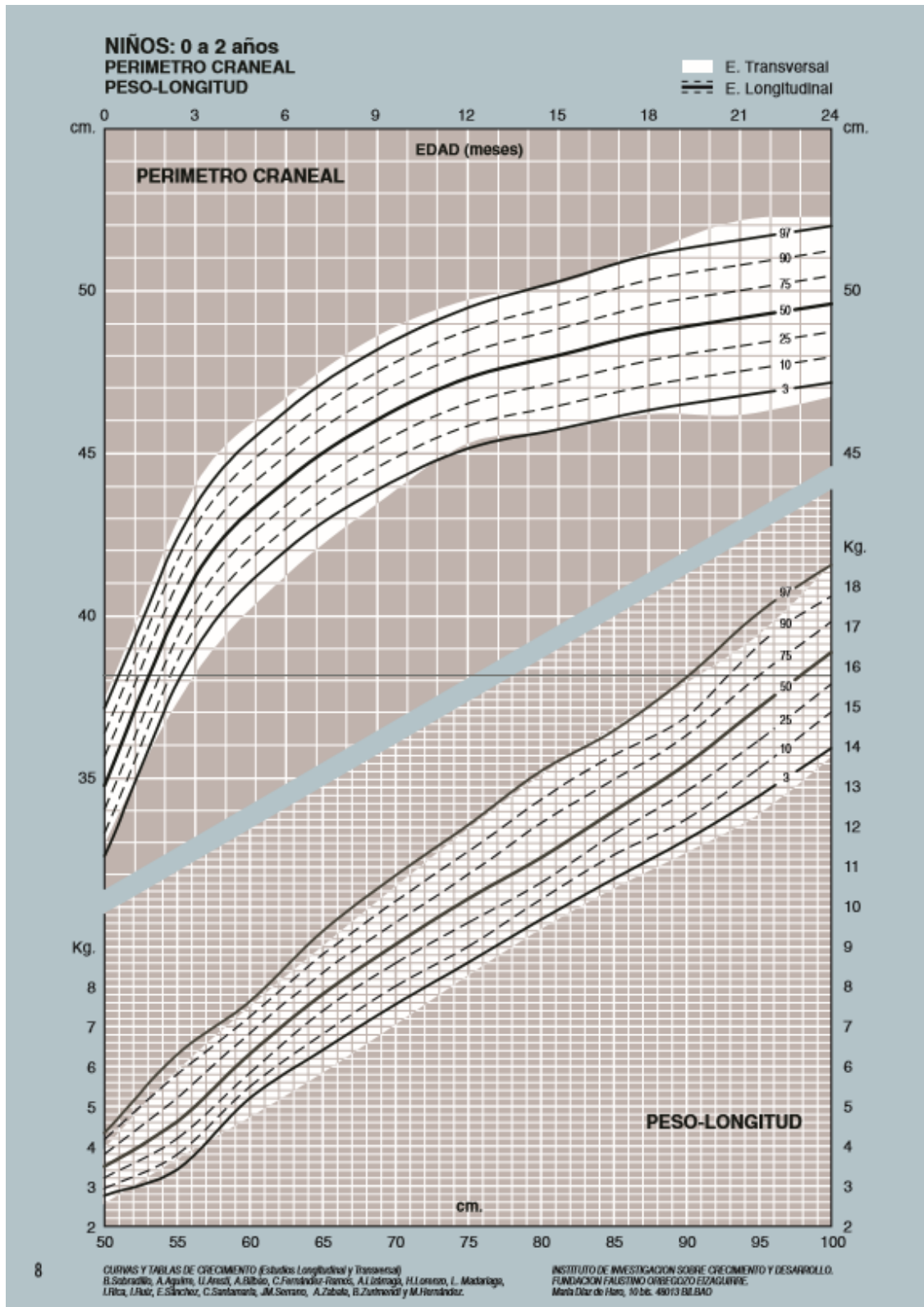
Por lo que firma la presente Declaración en San Sebastián, a 13 de Diciembre de 2016

Firmado:

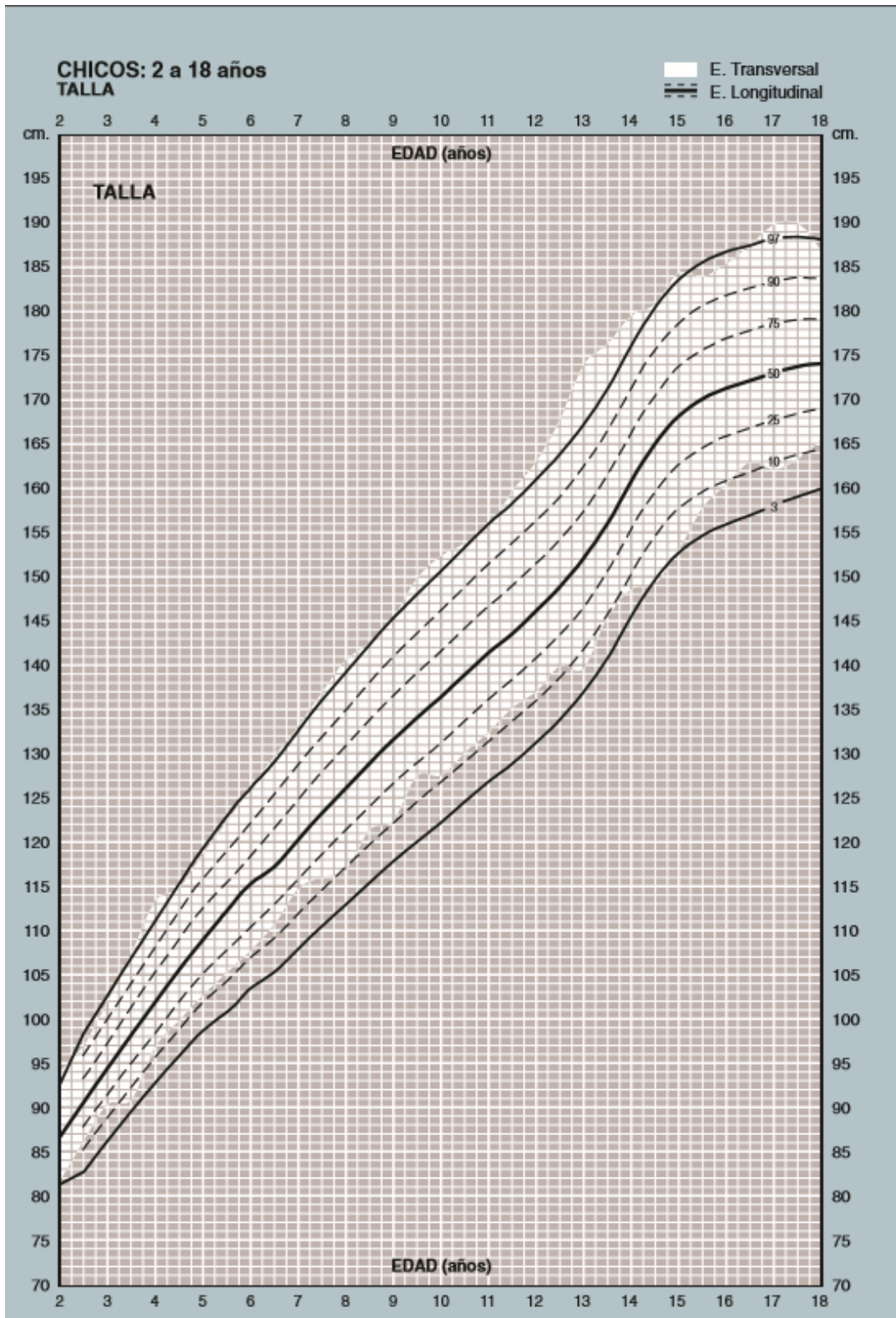
Fdo.: Jose Ignacio Emparanza

2. ERANSKINA

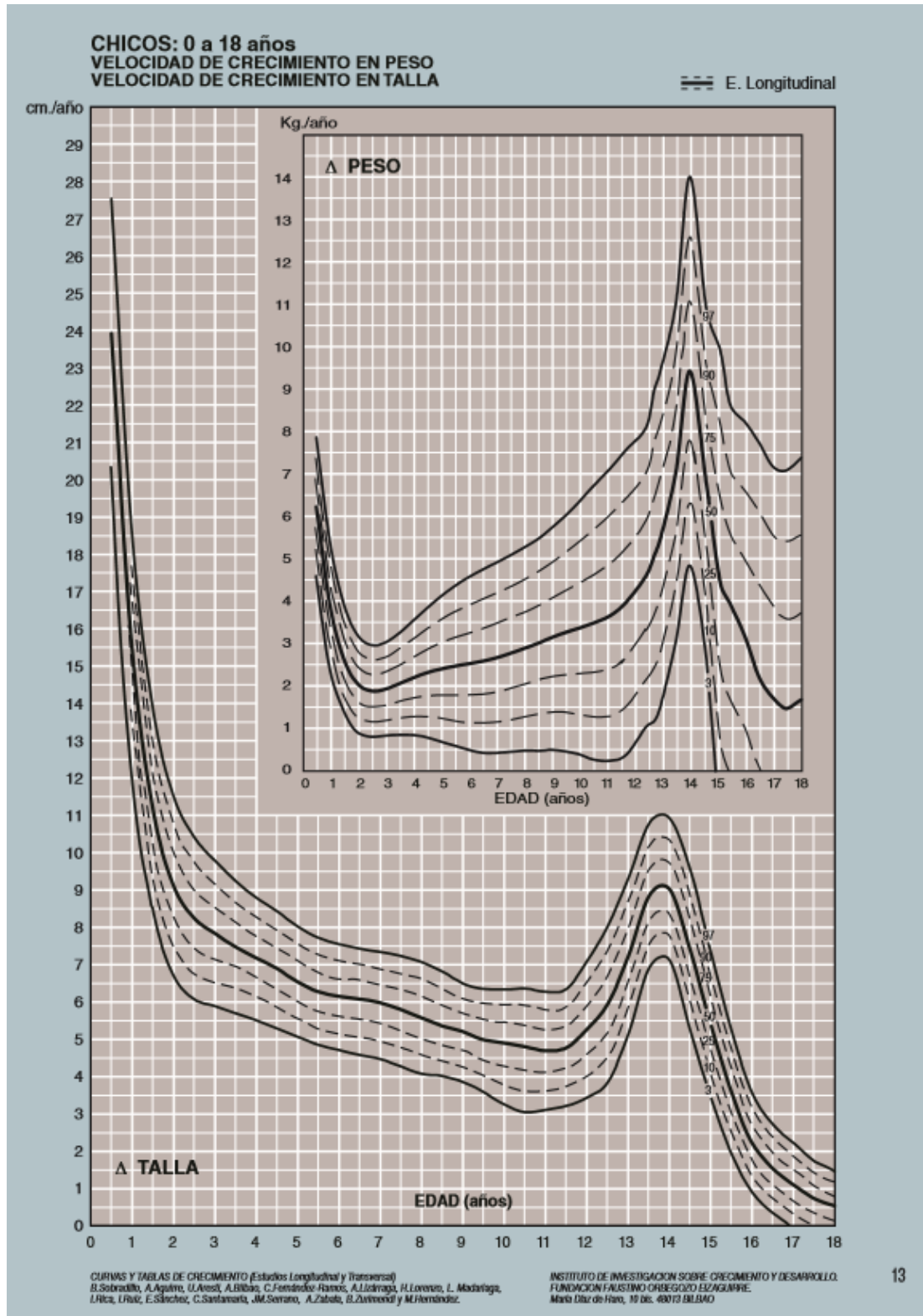
ORBEGOZO 2008. Luzeera 0 eta 2 urte bitartean.



ORBEGOZO 2008. Altuera 2 eta 8 urte bitartean.



ORBEGOZO 2008. Haziera abiadura 0 eta 18 urte bitartean.



3. ERANSKINA

TANNERREN ESTADIOAK. Neskak

ESTADIOS DE TANNER. DESARROLLO DE LOS CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS

DESARROLLO MAMARIO

NIÑAS

DESARROLLO DEL VELLO PUBIANO

■ Estadio 1 (S1)

Mamas infantiles. Solo el pezón está ligeramente sobrelevado.



■ Estadio 2 (S2)

Brote mamario. Las areolas y pezones sobresalen como un cono. Esto indica la existencia de tejido glandular subyacente. Aumento del diámetro de la areola.



■ Estadio 3 (S3)

Continuación del crecimiento con elevación de mama y areola en un mismo plano.



■ Estadio 4 (S4)

La areola y el pezón pueden distinguirse como una segunda elevación, por encima del contorno de la mama.



■ Estadio 5 (S5)

Desarrollo mamario total. La areola se encuentra a nivel de la piel, y sólo sobresale el pezón (Nota: en algunos casos, la mujer adulta puede mantenerse en estadio 4).



■ Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.



■ Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente a lo largo de los labios (dificultad para apreciar en la figura.)



■ Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, sobre los labios.



■ Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).



■ Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino, (también en la cara interna de los muslos). En el 10%, se extiende por fuera del triángulo pubiano (estadio 6)



TANNERREN ESTADIOAK. Mutilak

DESARROLLO GENITAL

NIÑOS

DESARROLLO DEL VELLO PUBIANO

■ Estadio 1 (G1)

Pene, escroto y testículos infantiles; es decir, de aproximadamente el mismo tamaño y forma que en la infancia.

■ Estadio 2 (G2)

Agrandamiento de escroto y testículos. La piel escrotal se vuelve más roja, delgada y arrugada. El pene no tiene ningún agrandamiento o muy insignificante.



■ Estadio 3 (G3)

Agrandamiento del pene, principalmente en longitud. Continuación del desarrollo testicular y escrotal.



■ Estadio 4 (G4)

Aumento de tamaño de pene con crecimiento de diámetro y desarrollo del glande. Continuación de agrandamiento de testículos y escroto. Aumento de la pigmentación de la piel escrotal.



■ Estadio 5 (G5)

Genitales de tipo y tamaño adulto.



■ Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.

■ Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente arraigado al pene (dificultad para apreciar en la fig.)



■ Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, arraigado al pene.



■ Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos.)



■ Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino (el vello crece también en la cara int. de los muslos). En el 80% de los casos, el crecimiento del vello continúa hacia arriba, a lo largo de la línea alba. (estadio 6).

