

**CONGRESO DEL CENTENARIO
SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA
13 - 16 de septiembre 2011**

**HORMONA DE CRECIMIENTO:
DE LA HIPÓFISIS A LA BIOTECNOLOGÍA.
¿QUÉ NOS DEPARA EL FUTURO?**

Dr. Juan Jorge Heinrich
División de Endocrinología
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"
Buenos Aires
Argentina

HORMONA DE CRECIMIENTO: DE LA HIPÓFISIS A LA BIOTECNOLOGÍA. ¿QUÉ NOS DEPARA EL FUTURO?

- Un poco de historia y sus protagonistas
- Evolución del Diagnóstico de la Insuficiencia de Hormona de Crecimiento
- Avances Fisiopatológicos y la “Era Genómica”
- Uso racional de la Hormona de Crecimiento



Bernardo Houssay 1887 - 1971
1947 Premio Nobel de Fisiología o Medicina

1911 - TESIS DOCTORAL
Estudios sobre la acción de los extractos hipofisarios. Ensayos sobre la fisiología del lóbulo posterior de la hipófisis



The New England Journal of Medicine

VOLUME 214

MAY 14, 1936

NUMBER 20

THE HYPOPHYSIS AND METABOLISM*

BY BERNARDO A. HOUSSAY, M.D.||

La Insuficiencia hipofisaria:

- Disminuye el MB (vía tiroides)
- Aumenta la sensibilidad a la insulina
- Mejora la diabetes
- Disminuye el anabolismo proteico
- Disminuye el metabolismo de las grasas

Extractos hipofisarios o hiperfunción hipofisaria:

- Inducen resistencia a la insulina (intolerancia a la glucosa)
- Aumentan el glucógeno hepático
- Inducen o empeoran la diabetes (aumentan la producción y disminuyen el consumo de glucosa)
- Aumentan el anabolismo proteico
- Aumentan el metabolismo lipídico (hiperlipemia, cetosis)

The New England Journal of Medicine

VOLUME 214

MAY 14, 1936

NUMBER 20

THE HYPOPHYSIS AND METABOLISM*

BY BERNARDO A. HOUSSAY, M.D.||

NOMBRE, PROPIEDADES Y ACCIÓN DE LA SUSTANCIA QUE ES ACTIVA SOBRE EL METABOLISMO HIDROCARBONADO

- “Puede ser aceptado como probado que existe una secreción antero-hipofisaria que mantiene la glucemia normal, previene la hipoglucemia y aumenta la glucemia en la diabetes”
- “Su rol no es exclusivamente anti-insulínico”
- “Ejerce **acción directa** y no, o sólo parcialmente, a través de la tiroides o adrenales”
- “Las propiedades químicas no se conocen completamente. Es soluble en agua, parcialmente en alcohol 50-60°, insoluble en acetona-éter, alcohol metílico, cloroformo, bencina y es parcialmente precipitada en alcohol al 95%, acetona y sulfato de sodio al 30%. Es adsorbida por carbón o caolín y por los filtros. No es ultra filtrable ni dializable”
- “Es diferente a las gonadotrofinas, la tirotrófina y la hormona mamotrófica”
- “**No puede ser separada de la hormona de crecimiento**”

Departamento de Química Biológica
Facultad de Farmacia Y Bioquímica
Universidad de Buenos Aires

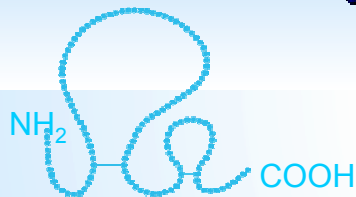
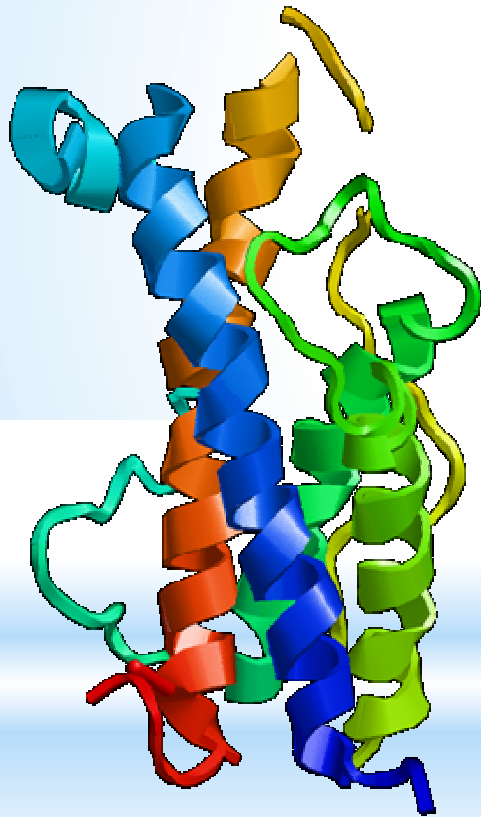


Francis Crick: “si no puedes estudiar la función harás mejor estudiando la estructura”

José Santomé Alejandro Paladini Juan Dellacha

- Caracterización de la hormona de crecimiento (GH) ovina y equina
- Identificación del peso molecular de diferentes especies
- Caracterización de la especificidad de especies en la acción de la GH
- Descripción de la acción de la GH a nivel de la membrana celular
- J.M. Dellacha, J.A. Santomé, A.C. Paladini, Chemistry and Growth Hormones: Structure- biological activity relationships International Congresss Series **1972**; 273: 636-641
- A.C. Paladini, J.M. Dellacha, J.A. Santomé Studies on Growth Hormone Molecular & Cellular Biochemistry **1973**; 2:153-155

* Hormona de Crecimiento (GH)



* Estructura

* $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$

* Masa 22,125 Dalton

* Hormona polipeptídica compuesta por una cadena simple de 191 aminoácidos con dos puentes disulfídicos y cuatro anti-paralelas α -hélices

Li CH, Starman B

Human pituitary growth hormone. IX. Molecular weight of the monomer.

Biochim Biophys Acta; 1964, 86:175-176

Santomé J, Dellacha JA, Paladini AC

Primary structure of bovine growth hormone

Eur J Biochem, 1973; 37:164

* GH es específica de especie

Sólo la GH humana (hGH) es efectiva en humanos

C.L. Cambiaso, J.M. Dellacha, A.C. Paladini, J.A. Santomé.

Species-specific interaction of growth hormone with erythrocyte membrane

FEBS Lett., 12: 236 (1971).1.

Departamento de Química Biológica
Facultad de Farmacia Y Bioquímica
Universidad de Buenos Aires

Otros estudios sobre Hormona de Crecimiento realizados en esta Institución

Inmunológicos

Identificación de Epitopes y propiedades inmunológicas

Poskus E, Zakin MM, Fernández HN, Paladini AC.
Detection of immunologically active zones in equine growth hormone
Eur J Immunol. **1976** 6:409-17,

Zakin MM, Peña C, Poskus E, Stewart JM, Paladini AC.
Immunological properties of two related fragments from human and equine growth hormones
Eur J Immunol. **1977** 7:701-4

Peña C, Poskus E, Paladini AC
A relevant antigenic site in human growth hormone localized in sequence 98-128
Mol Immunol. **1980** 17:1487-91

Epitopes in human growth hormone and chorionic somatomammotropin studied with monoclonal antibodies
Arch Biochem Biophys. **1983** 225:436-45.

Estudios estructurales. Distribución y unión a Receptores

C.L. Cambiaso, L.A. Retegui, J.M. Dellacha, J.A. Santomé, A. C. Paladini. H-exchange behaviour and extent of reversible conformation changes in human, bovine, ovine, porcine and equine growth hormones.
Biochim. Biophys. Acta, **1970** 221: 290

C.L. Cambiaso, J.M. Dellacha, A.C. Paladini, J.A. Santomé. "Species-specific interaction of growth hormone with erythrocyte membrane".
FEBS Lett., **1971** 12: 236

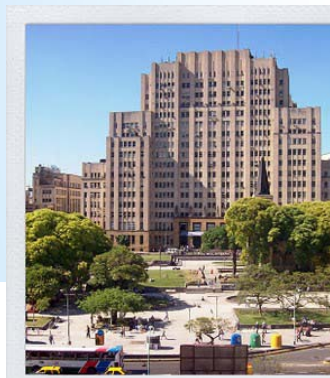
Turyn D, Santomé JA, Dellacha JM, Stringa de Muzzio IG, Domergasso CS.
Specific binding of human and bovine growth hormones to hypophysectomized rat hepatocytes.
Acta Phys. Lat. **1976** 26: 395-402.

Turyn D, Dellacha JM.
Specific binding of iodinated growth hormone to rat liver in vivo
Endocrinology **1978** 103:1190-5.

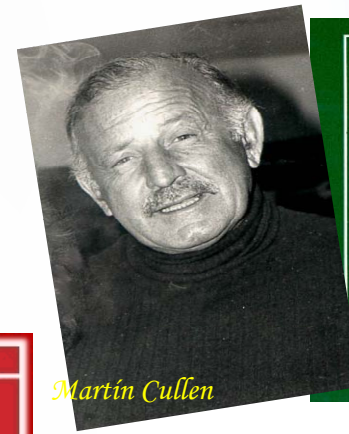
1966-1985

Centro para el Estudio de las Hormonas Hipofisarias

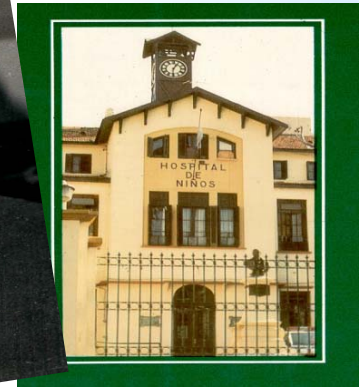
- Fundación de Endocrinología Infantil
- Departamento de Química Biológica Facultad de Farmacia Y Bioquímica BA
- Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Instituto de Investigaciones Médicas. UBA
- CEDIE y Div. de Endocrinología - Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" de Bs. As



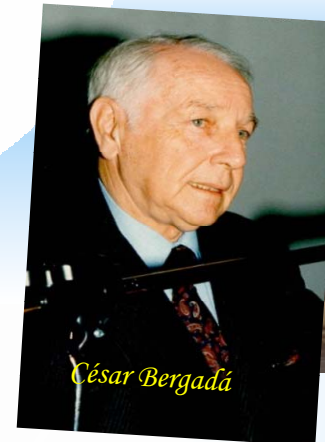
José Santomé Alejandro Paladín Juan Dellacha



Martín Cullen



J. Miguel Domínguez



César Bergadá



1966-1985

Centro para el Estudio de las Hormonas Hipofisarias

Obtención de Hormona de Crecimiento y Empleo Terapéutico



CENTRO
PARA EL ESTUDIO
DE LAS
HORMONAS
HIPOFISARIAS

1966 - 1985

- ❖ Fundación de Endocrinología Infantil
- ❖ Instituto de Química Biológica – Facultad de Farmacia y Bioquímica – UBA
- ❖ CEDIE - División de Endocrinología Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez” - FEI
- ❖ Servicio de Nutrición y Metabolismo – Instituto de Investigaciones Médicas – UBA

Entre 1970 a 1985 se recolectaron aproximadamente 66.000 hipófisis humanas, de las que se obtuvieron cerca de 130 g de phGH. Esta producción permitió el tratamiento, en forma continua, de unos 30 pacientes.



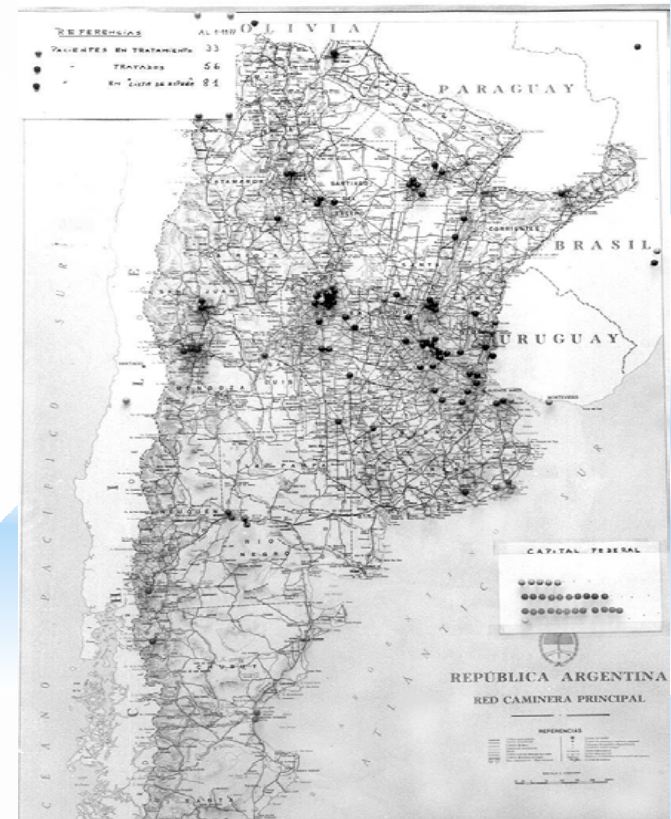
1966-1985
Centro para el Estudio de las Hormonas Hipofisarias

Tratamiento con Hormona de Crecimiento Pituitaria Humana

- ❖ 1er Tratamiento se inició el 27/07/1966
- ❖ Dosis: 2 mG/día, tres veces por semana
- ❖ Una dosis = una hipófisis
- ❖ Dosis por año: ± 150
- ❖ Duración del Tratamiento: ± 5 años

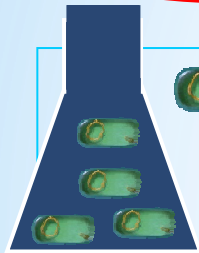
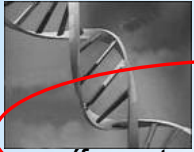
Distribución de la Hormona de Crecimiento

Terapéutica con Hormona de Crecimiento Humana



1985 - Introducción de la Hormona de Crecimiento Recombinante Humano (rhGH)

Transfección del gen GH a E. Coli, cultivo de células de mamíferos o implantación en tejido mamario en mamíferos transgénicos

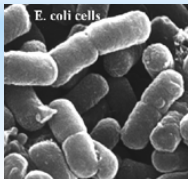


Banco de células de trabajo (MCB)

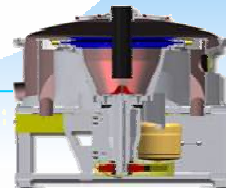
Células operativas extraídas del MCB



Proliferación de las células operativas y concomitante producción de rhGH en un bioreactor



Cultivo de las células y liberación del producto por centrifugación



Aislamiento y purificación

Hormona y dispositivos de aplicación

- Llenado
- Terminación
- Packaging
- Distribución



INSUFICIENCIA HIPOTALAMO - HIPOFISARIA EN LOS NIÑOS

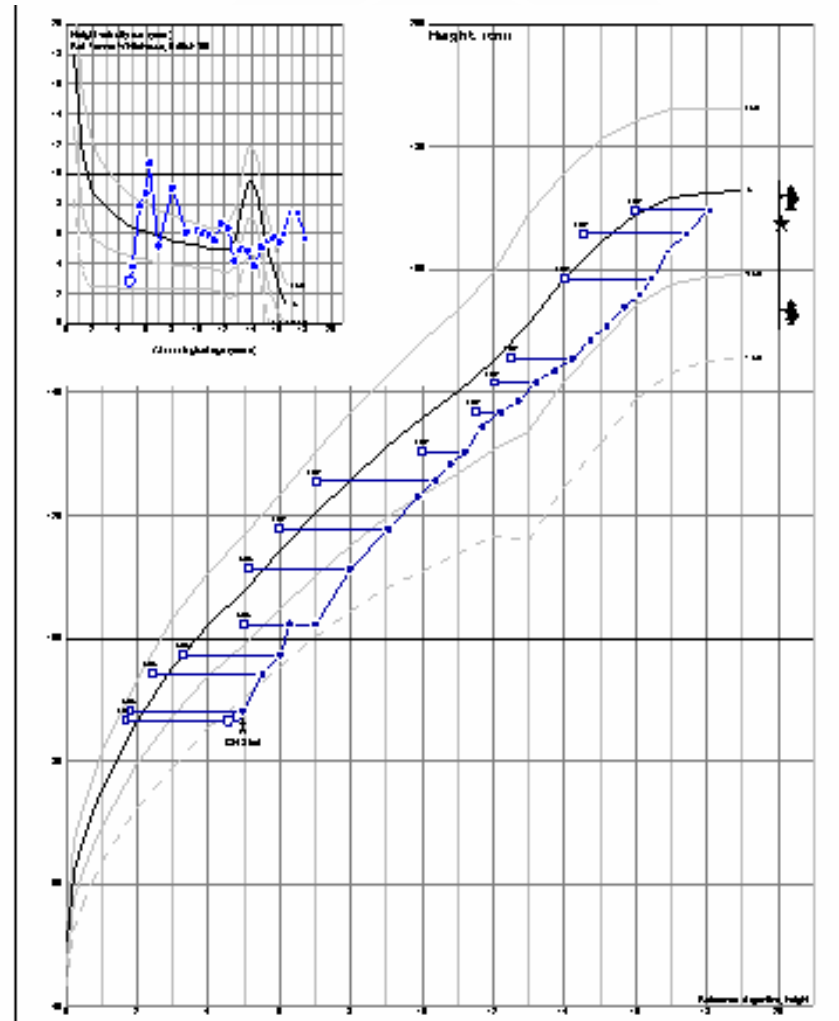
Tratamiento con Hormona de Crecimiento

Inicio de Tratamiento HNRG

AÑO	GH	N	EDAD (años)	RANGO (años)
1968-1986	phGH	234	11.35±4.22	0.8-21
1987-1990	rhGH	163	9.25±3.55	0.6-17.6
1991-1997	rhGH	80	10.0±4.15	0.4-20.5
1998-2004	rhGH	36	7.99± 4.34	0.34 – 15.75

Insuficiencia hipofisaria multi-hormonal

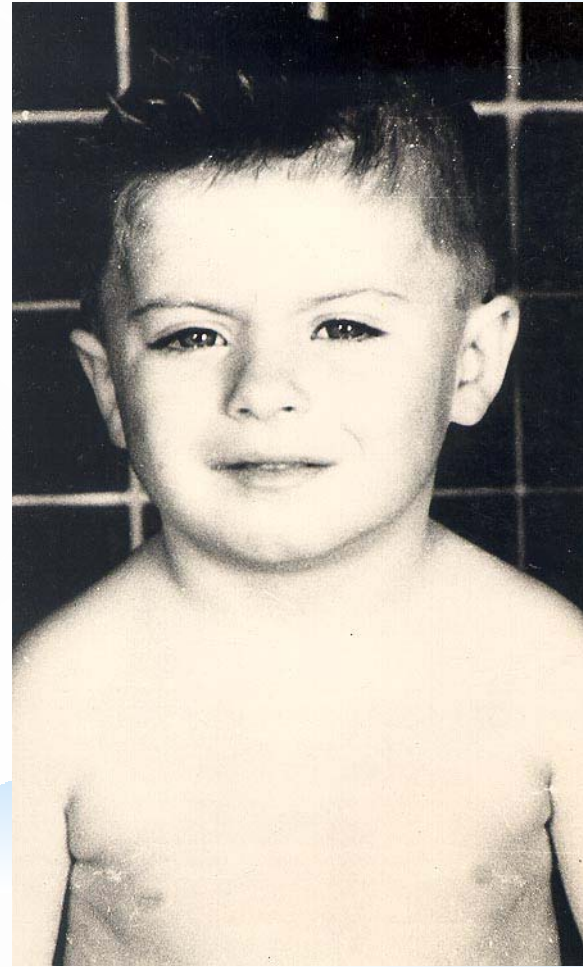
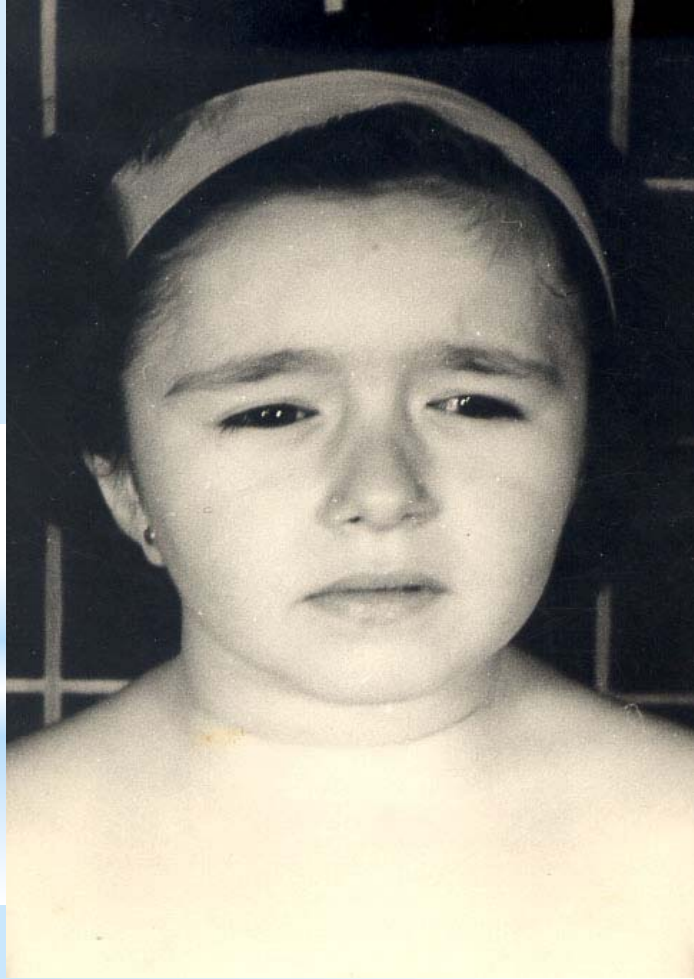
Efecto del tratamiento con hormona de crecimiento y sustitución de las otras hormonas deficientes



Evolución del Diagnóstico de la Insuficiencia de Hormona de Crecimiento

INSUFICIENCIA HIPOTALAMO - HIPOFISARIA EN LOS NIÑOS

Diagnóstico Fenotipo



INSUFICIENCIA HIPOTALAMO - HIPOFISARIA EN LOS NIÑOS

Diagnóstico

Fenotipo



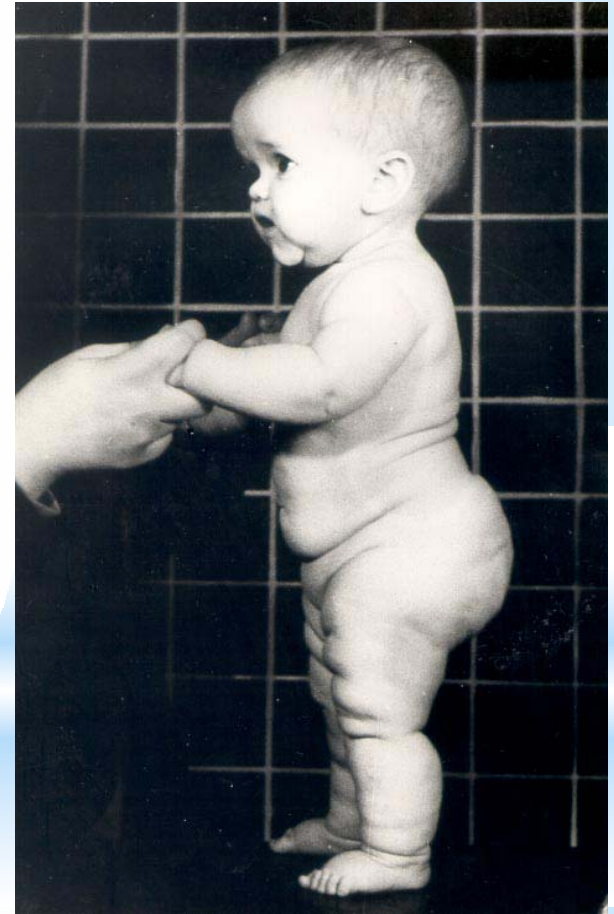
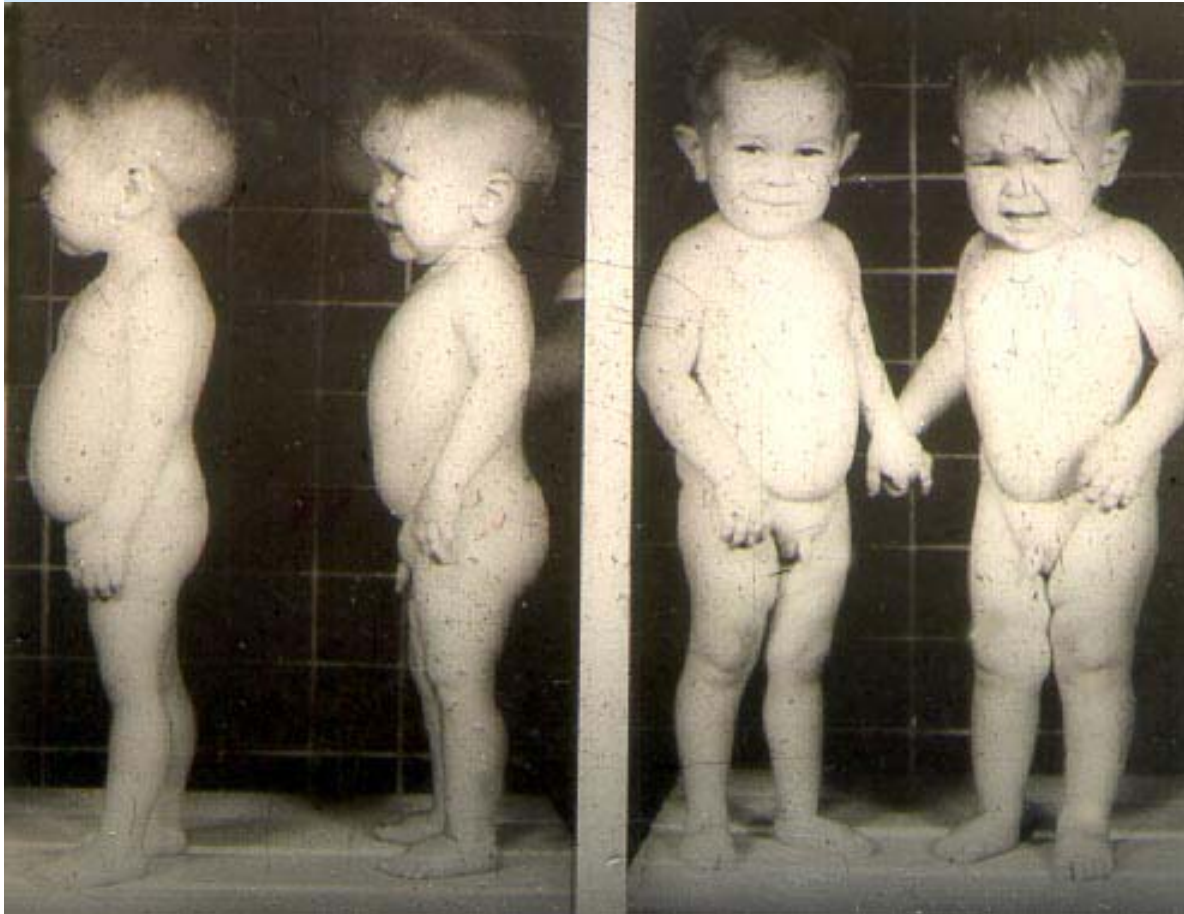
INSUFICIENCIA HIPOTALAMO - HIPOFISARIA EN LOS NIÑOS

Diagnóstico

Fenotipo

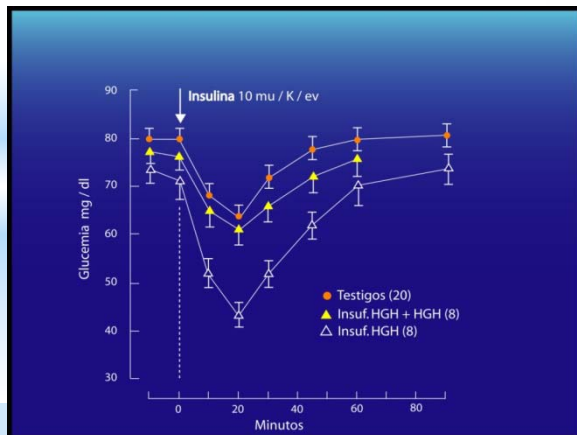
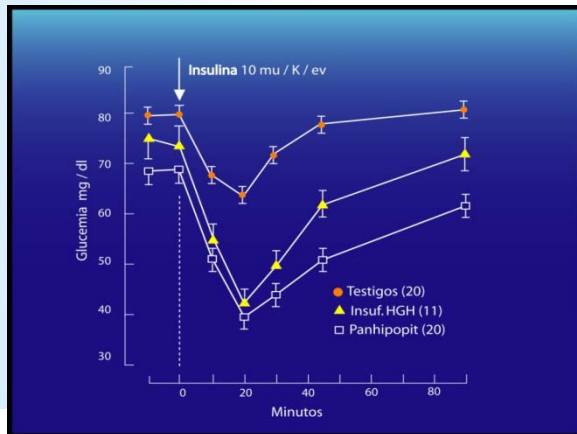
Deficiencia aislada de Hormona de Crecimiento.

Deleción del Gen GH1

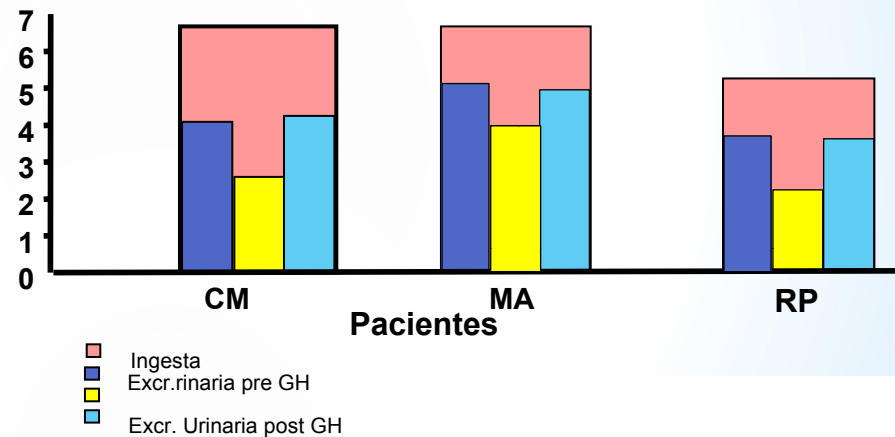


Diagnóstico de la Deficiencia de Hormona de Crecimiento 1960 - 1961

Hipersensibilidad a la Insulina



Balance de Nitrógeno

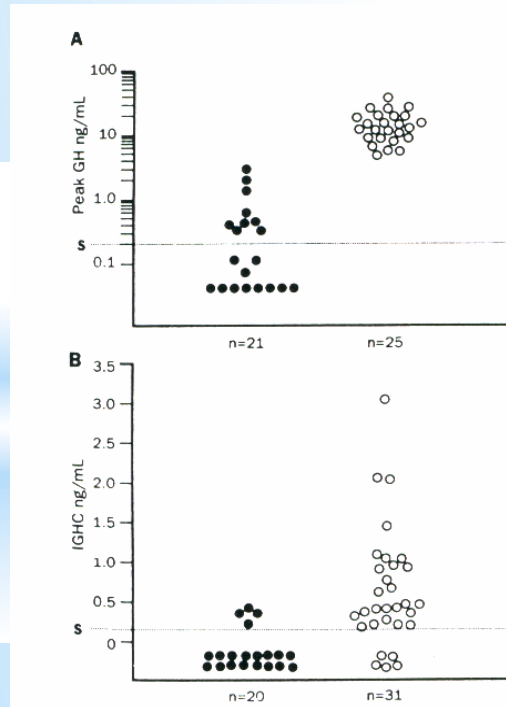


- Movilización de ácidos grasos libres (FFA)
- Inhibición de la Hemaglutinación

Diagnóstico de la Deficiencia de Hormona de Crecimiento 1970

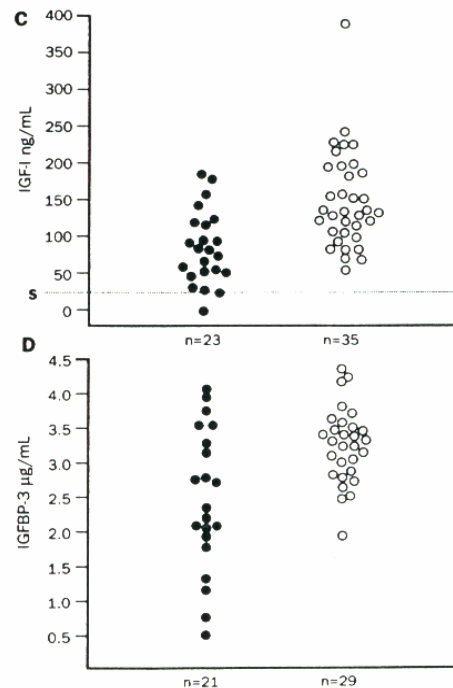
Dosaje de Hormona de Crecimiento en suero Radio-inmuno-ensayo

Concentraciones séricas
GH
Basales



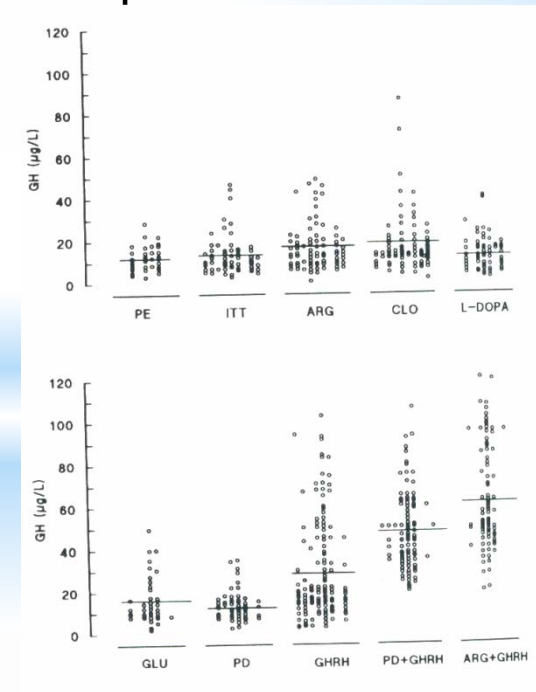
Deficiencia GH Normales

Concentraciones séricas
IGF 1 e IGFBP3
Basales



Deficiencia GH Normales

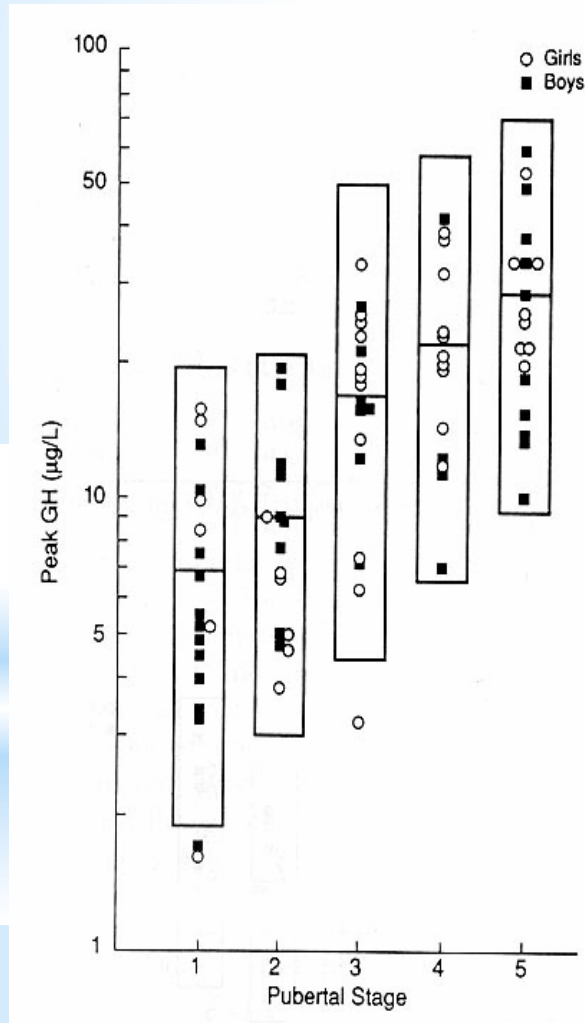
Concentraciones séricas
GH
post- estímulos



Factores que dificultan el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento (GHD)

- Características de la secreción de GH
- Diversidad de pruebas y protocolos para estimular la secreción de GH
- Falta de reproducibilidad de la respuesta de GH intra-individual a pruebas fisiológicas o farmacológicas
- Diferentes inmuno-ensayos para medir GH
- Límite de corte para definir suficiencia de GH (arbitrario)

Efecto de la Pubertad sobre la respuesta de GH a pruebas farmacológicas.



84 niños normales

Ejercicio (cinta – 15 min)

Arginina-Hipoglucemia Insulínica

GH (RIA) - Corte = 7 ng/ml

Falsos (+) para GHD:

61% niños prepúberes

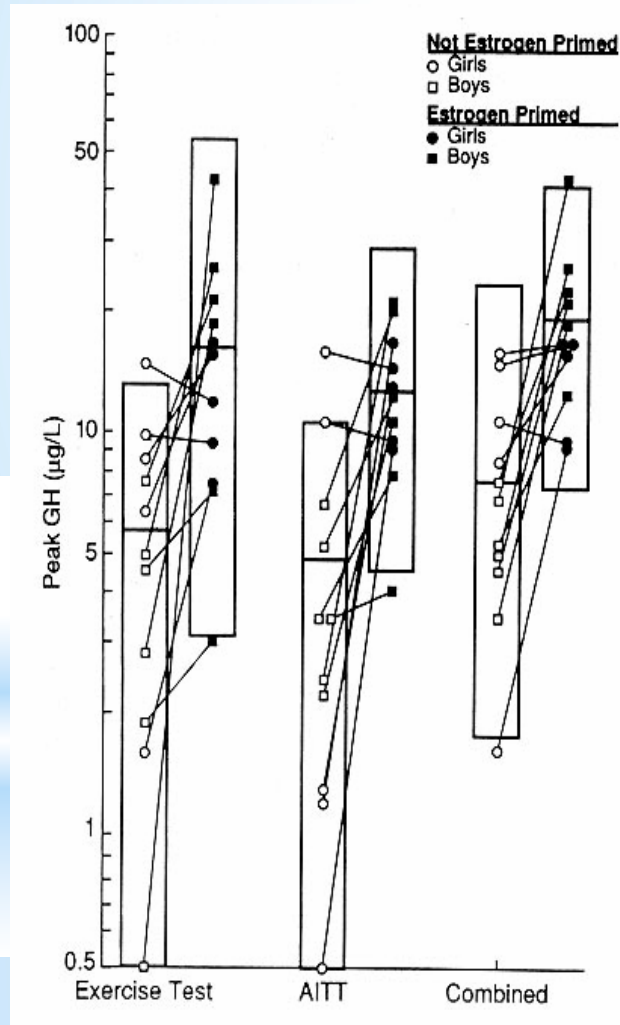
44% Tanner 2

11% Tanner 3

0% Tanner 4-5

Marin G y col. JCEM; 79: 537-541; 1994.

Sensibilización con E2: Efecto sobre la respuesta de GH a pruebas farmacológicas.



11 prepúberes normales
Etinil-E2: $40\mu\text{g m}^2$ (p.o. 2 días)
Ejercicio (cinta – 15 min)
Arginina-Hipoglucemia Insulínica
Dosaje GH: RIA
Límite de corte = 7 ng/ml
Falsos (+) para GHD: 0%

0021-972X/94/7902-0537\$03.00/0
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Copyright © 1994 by The Endocrine Society

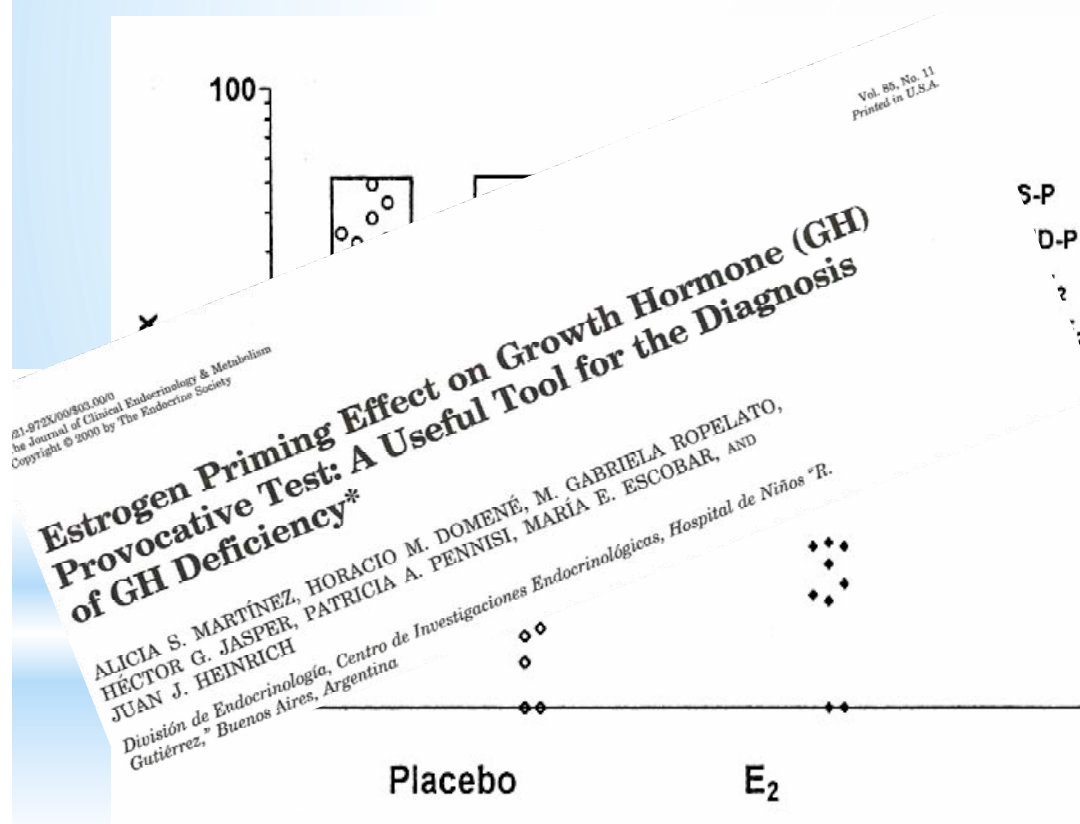
Vol. 79, No. 2
Printed in U.S.A.

The Effects of Estrogen Priming and Puberty on the Growth Hormone Response to Standardized Treadmill Exercise and Arginine-Insulin in Normal Girls and Boys

GABRIELA MARIN, HORACIO M. DOMENÉ, KEVIN M. BARNES,
B.J. BLACKWELL, FERNANDO G. CASSORLA, AND GORDON B. CUTLER, JR.*

*Developmental Endocrinology Branch, National Institute of Child Health and Human Development,
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892*

Sensibilización con E2: Efecto sobre la respuesta de GH a pruebas farmacológicas para el diagnóstico de GHD



59 niños con baja talla
(44 BTI 15 GHD)

Placebo y E2-Valerianato (1-2 mg p.o. 2d)

Estímulo: Arginina-Clonidina

Dosaje GH: RIA

Eficiencia Diagnóstica (GH Max)

Placebo (Cut-off: 5 ng/ml)

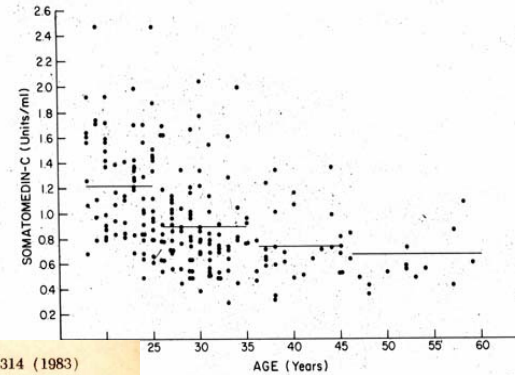
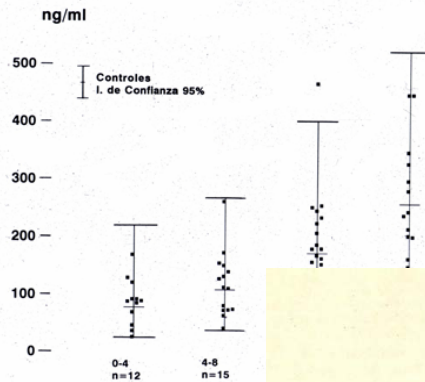
Ef. Dx = 89.8%

Con E2 (Cut off: 9 ng/ml)

Ef. Dx = 98.3 %

Concentraciones séricas de IGF 1 e IGFBP 3

CONTROLES NORMALES NIVELES PLASMATICOS DE IGF-1



Somatomedin-C concentration in 220 normal adults. Morning fasting samples were obtained from volunteers between the ages of 17 and 82 years. The mean of each decade is shown (—).

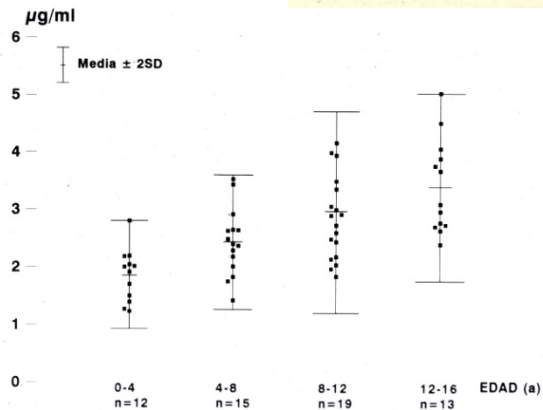
MEDICINA (Buenos Aires) 43: 308-314 (1983)

ACTIVIDAD DE SOMATOMEDINA EN PACIENTES CON BAJA TALLA POR HIPOPITUITARISMO O RETARDO DE CRECIMIENTO CONSTITUCIONAL-FAMILIAR

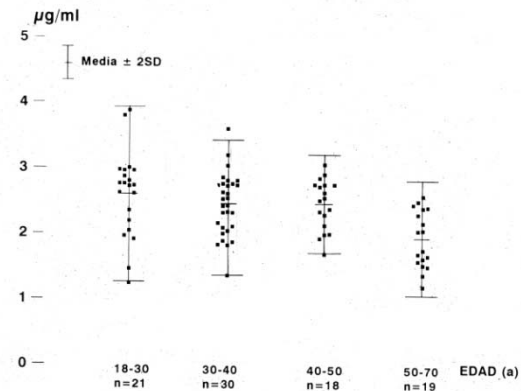
H. G. JASPER ^o, A. MARTINEZ ^{**}, J. J. HEINRICH

Centro de Investigaciones Endocrinológicas, Hospital de Niños, Buenos Aires

CONTROLES NIVELES PLASMATICOS DE IGF-1



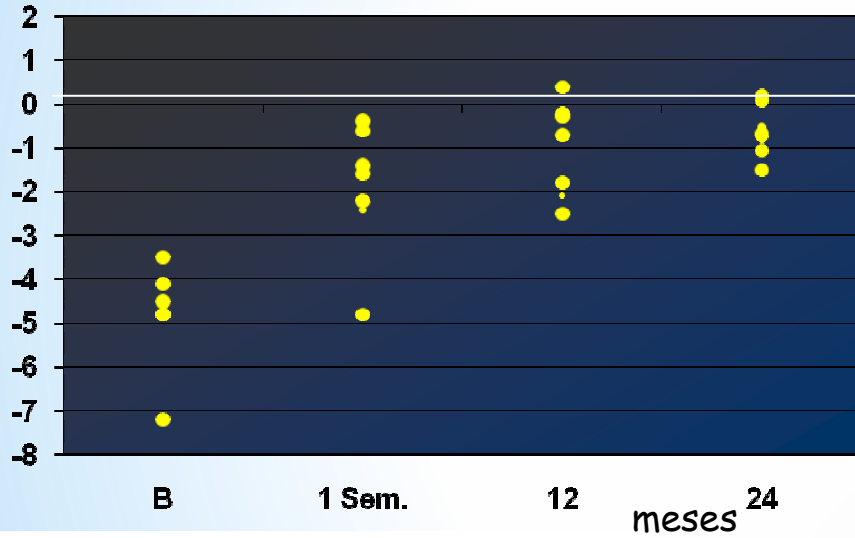
CONTROLES NORMALES NIVELES PLASMATICOS DE IGFBP3



Diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia Hipofisaria

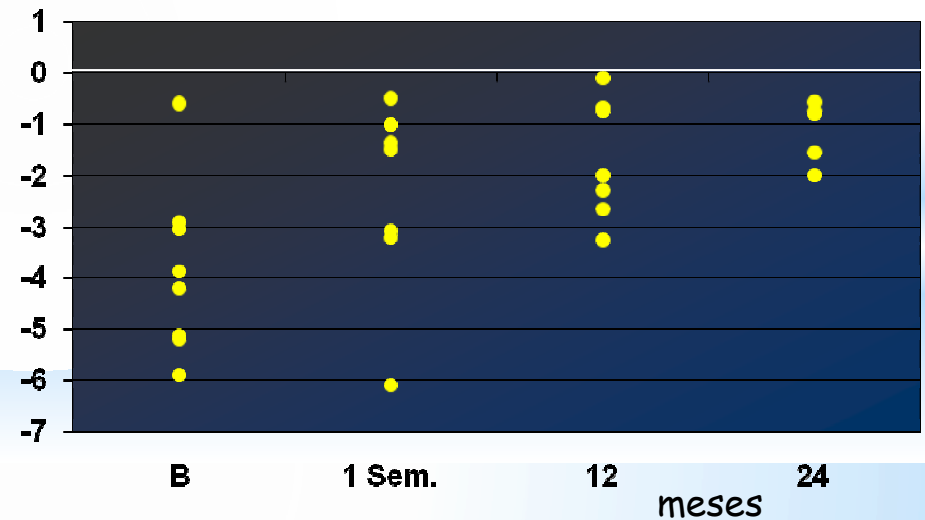
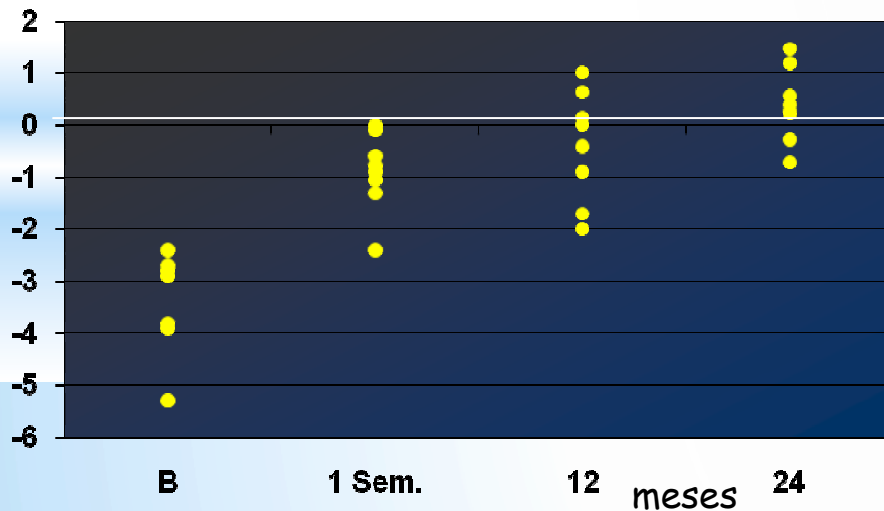
Factores de crecimiento GH dependientes

IGF-I (SDS)



SDS	BASAL	1 AÑO	2 AÑOS
IGF-I	-5.3 ± 2.5	-1.2 ± 1.3	-0.6 ± 0.5
IGFBP-3	-3.5 ± 1.1	-1.01 ± 0.9	0.9 ± 0.8
ALS	-3.6 ± 1.9	-1.9 ± 1.4	-1.12 ± 0.6

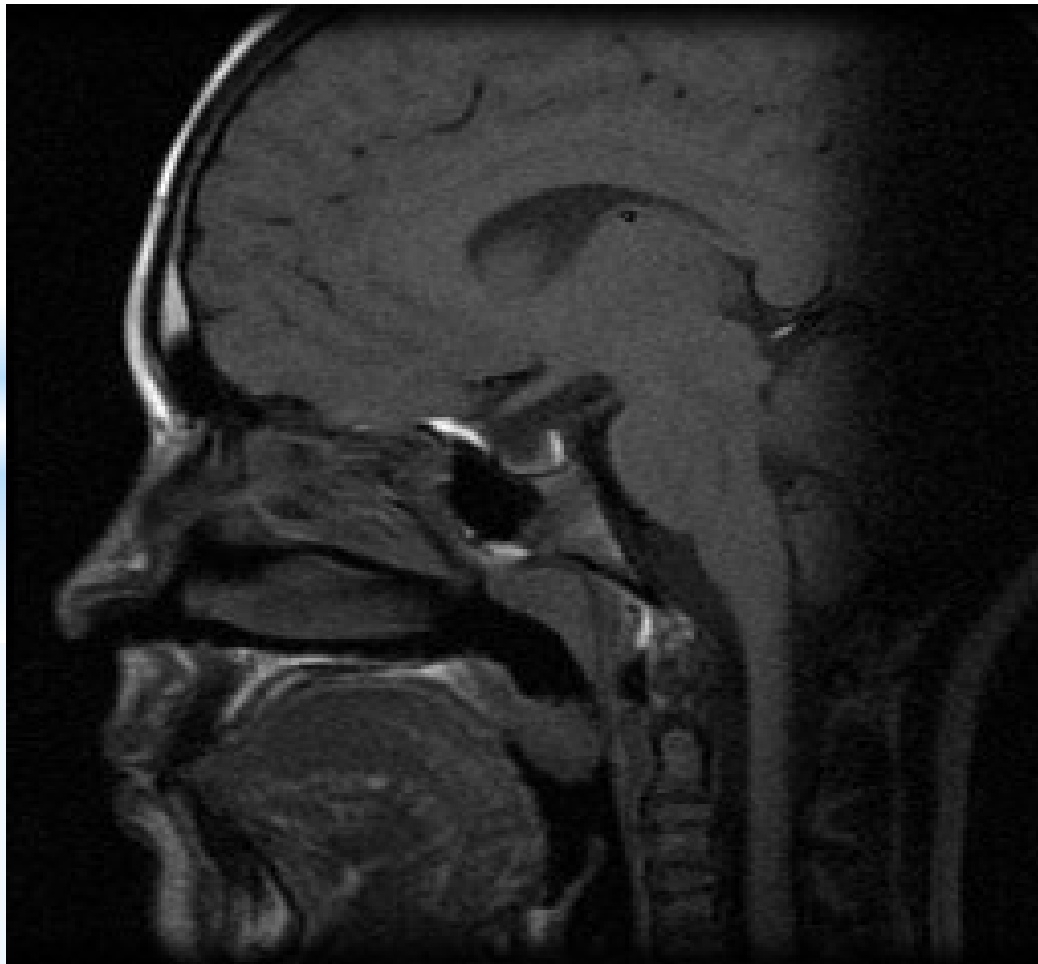
IGF-BP3 (SDS)



INSUFICIENCIA HIPOTALAMO - HIPOFISARIA EN LOS NIÑOS

Diagnóstico

Estudios por imágenes
RNM



RMN DE INSUFICIENCIA HIPOFISARIA

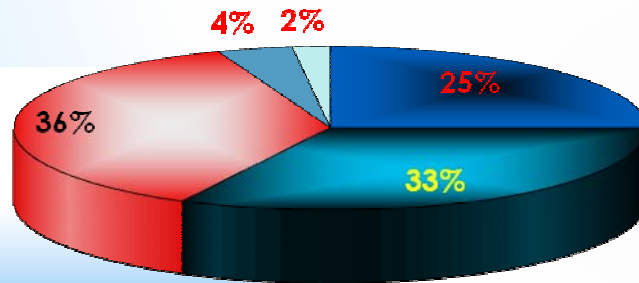
n: 53

X diagnostico (años): 7.8 ± 4.4

X sds talla: -3.4 ± 1.3

Pico Max de GH (ng/ml) 3.85 ± 2.6

■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4 ■ 5



1 NORMAL

2 HIPOPLASIA ADENOHIPOFISIS

3 HIPOPLASIA ADENOHIPOFISIS +

NEUROHIPOFISIS ECTOPICA +

DISRUPCION DEL TALLO

4 NEUROHIPOFISIS ECTOPICA

5 OTROS

Insuficiencia de Hormona de Crecimiento (GH)

Criterios diagnósticos

2011

Clínicos

- Antropometría
 - Estatura
 - Peso
 - Velocidad de crecimiento
 - Maduración esquelética
- Fenotipo

Imágenes

- RNM
- Exámenes complementarios
 - Generales
 - Otras hormonas

Bioquímicos

- Determinación de GH
 - Basal
 - Post estímulo
- Determinación de factores de crecimiento
 - IGF 1
 - IGFBP3
 - ALS

- Estudios genéticos

Avances Fisiopatológicos y La Era Genómica

Anterior pituitary development: short tales from dwarf mice.

J W Voss and M G Rosenfeld *Cell* 1992; **70**(4):527-30 PMID 1505020

EXPRESION DE FACTORES DE TRANSCRIPCION DURANTE LA ONTOGENIA PITUITARIA

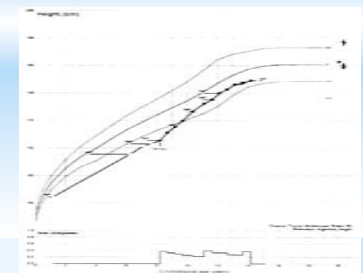
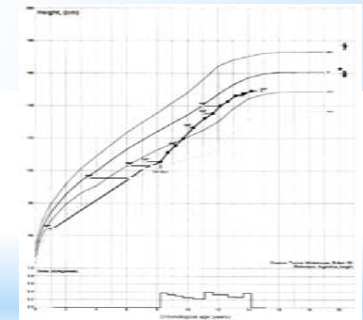
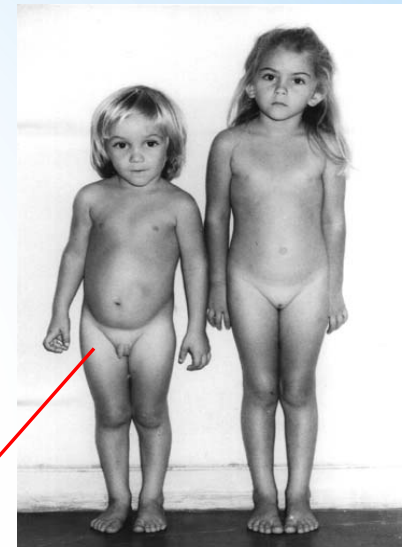
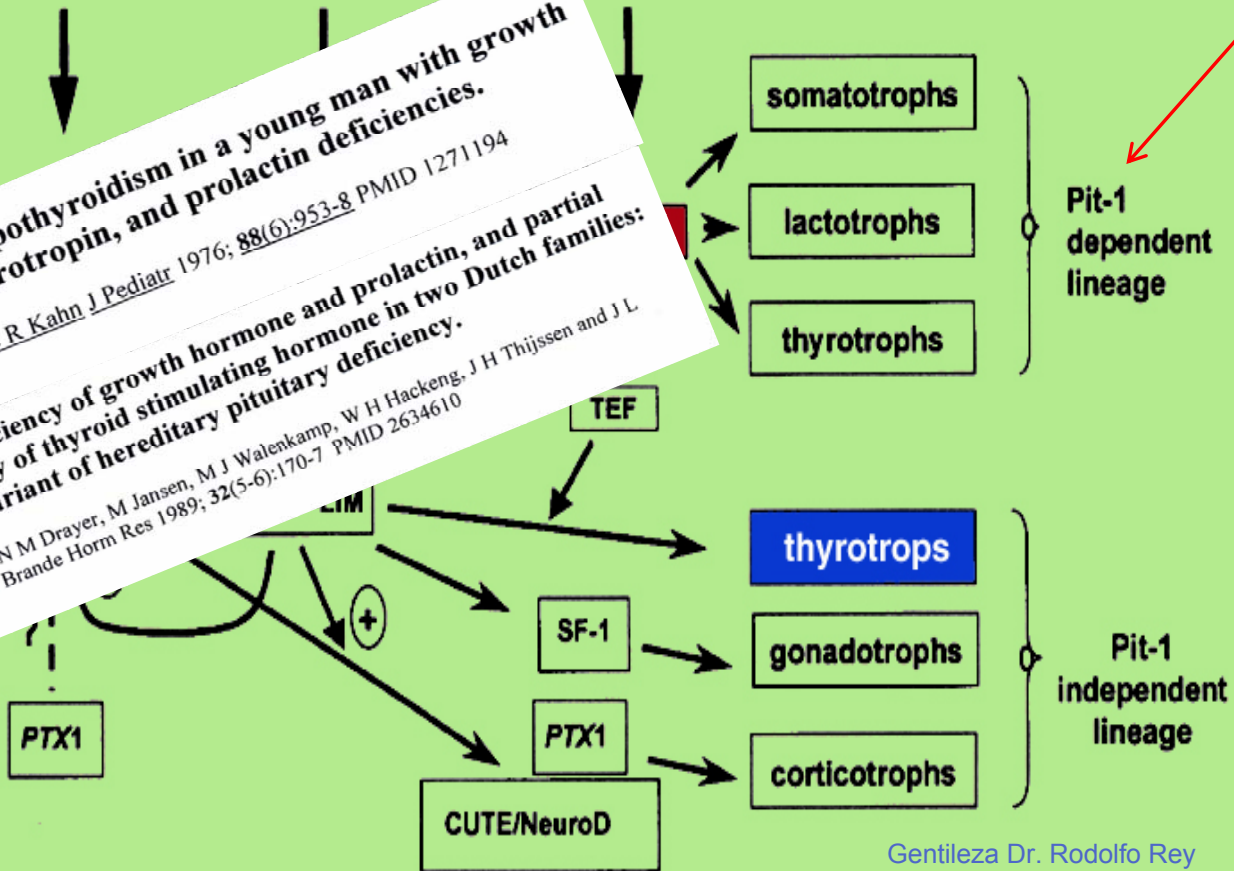
Organ Determination

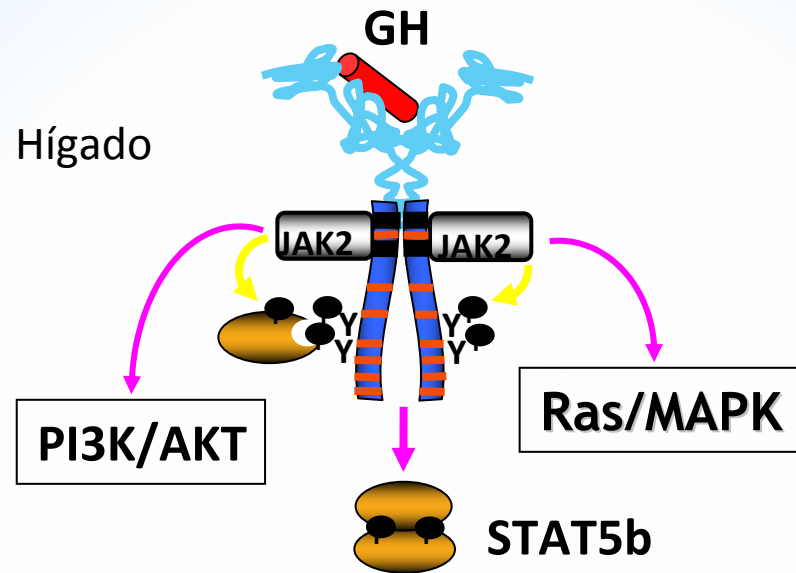
Cell Lineage Determination

Cell Type Determination

Congenital hypothyroidism in a young man with growth hormone, thyrotropin, and prolactin deficiencies.
 A D Rogol and C R Kahn *J Pediatr* 1976; **88**(6):953-8 PMID 1271194

Total deficiency of growth hormone and prolactin, and partial deficiency of thyroid stimulating hormone in two Dutch families: a new variant of hereditary pituitary deficiency.
 J M Wit, N M Drayer, M Jansen, M J Walenkamp, W H Hackeng, J H Thijssen and J L Van den Brande *Horm Res* 1989; **32**(5-6):170-7 PMID 2634610



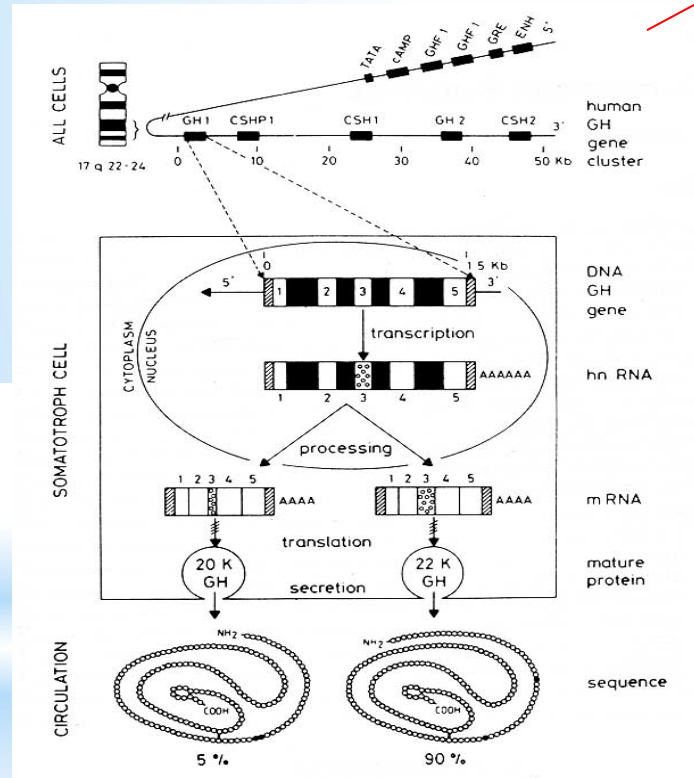


IGF-1
IGFBP-3
ALS

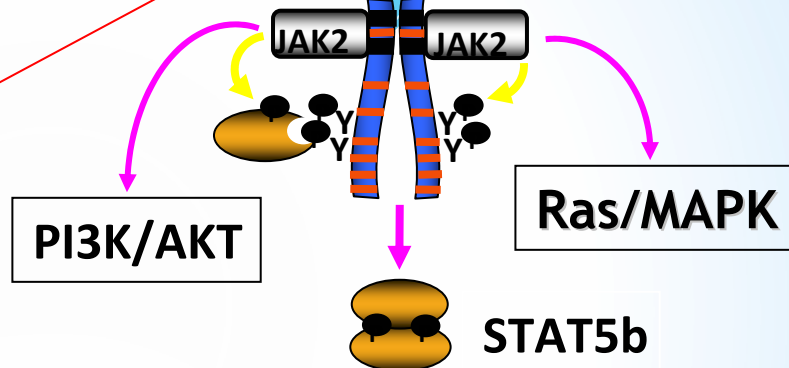
IGF-I – IGFBP-3 axis

Crecimiento

Transcripción y Traducción del gen hGH-N

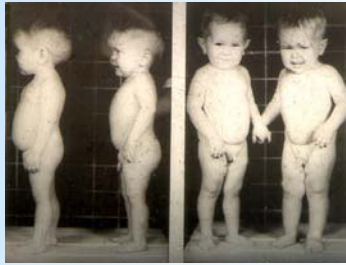


Hígado



IGF-I – IGFBP-3 axis

Crecimiento



Hígado



Phenotypic Heterogeneity in Familial Isolated Growth Hormone Deficiency Type I-A*

MARCO A. RIVAROLA, JOHN A. PHILLIPS III, CLAUDE J. MIGEON,
 IUAN J. HEINRICH, AND BRIAN J. HJELLE
 Centro de Investigaciones Endocrinológicas, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutierrez" (M.A.R., J.J.H.),
 Buenos Aires, Argentina; and the Department of Pediatrics, The Johns Hopkins University School of
 Medicine (J.A.P., C.J.M., B.J.H.), Baltimore, Maryland 21205

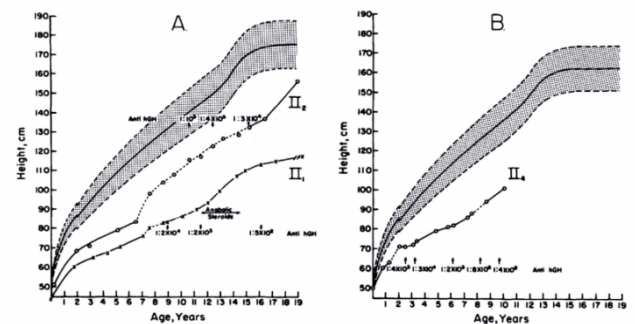
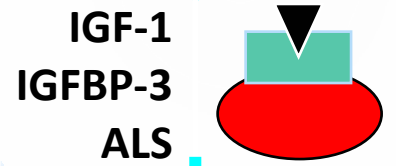


FIG. 4. Growth measurements of individuals affected with IGHD type I-A, II-1 and II-2; B, II-4. Dashed lines indicate height measurements while receiving exogenous GH, and the small numbers indicate the ages of anti-GH antibodies measured at the ages shown by the arrows. The shaded areas represent the normal range of growth in males (A) and females (B) between the 97th and 3rd percentiles (8).



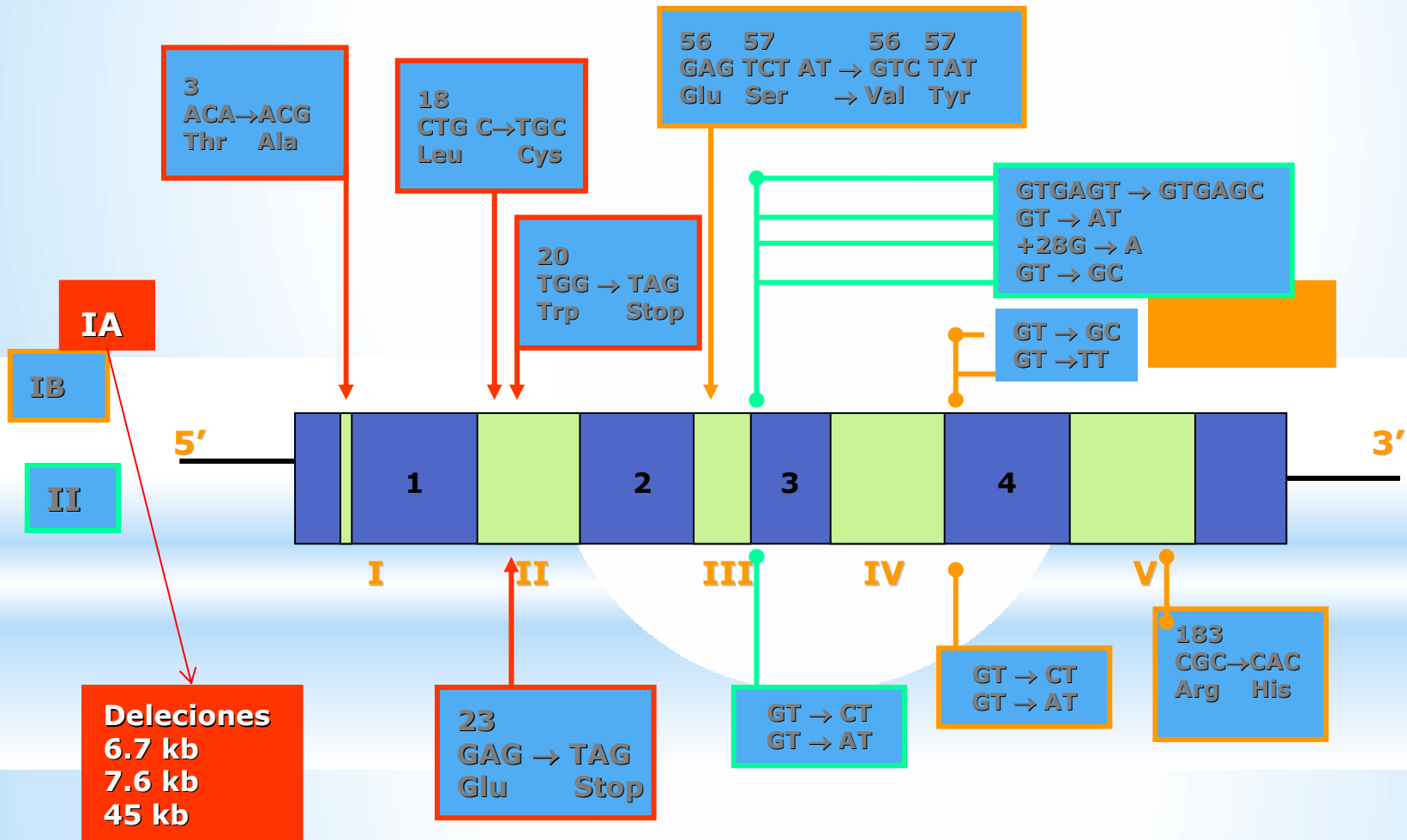
IGF-1 - IGFBP-3 axis

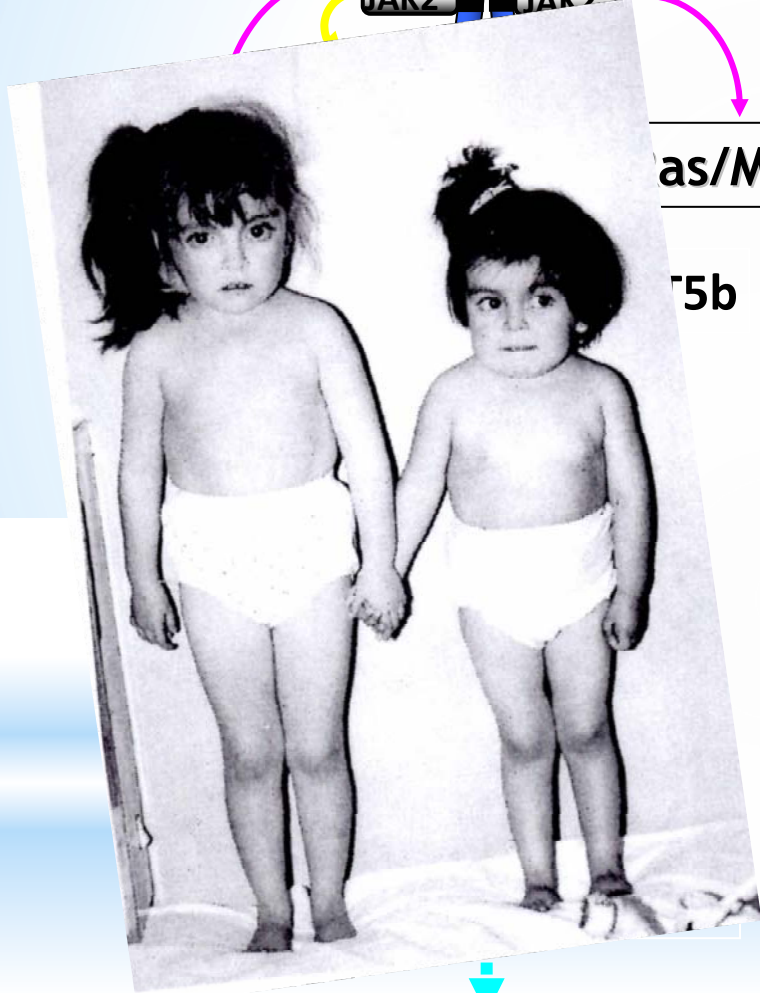
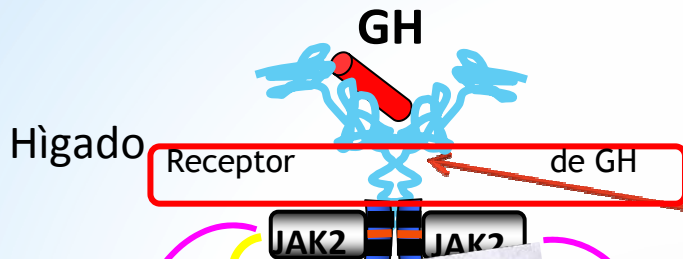
Crecimiento

TABLE 1. Country of origin, height deficits, deletion size, antibody and response characteristics of IGHD1A subjects studied

Subject	Country	Height deficit (-SD)	Deletion size (kb)	Anti-GH antibodies	Response to GH
1	Argentina	6.5	6.7	+	poor
2	Argentina	8.2	6.7	+	poor
3	Brazil	7.9	6.7	+	poor
4	Brazil	6.0	6.7	+	poor
5	Canada	5.8 ^a	7.0	+	poor
6	Mexico	8.5	7.0	+	poor
7	Italy	9.3	7.6	+ ^b	good
8	Spain	8.8	7.6	-	good
9	U.S.	6.4 ^c	7.6	+	poor

DEFICIENCIA AISLADA DE GH (IGHD) MUTACIONES EN EL GEN GH-1

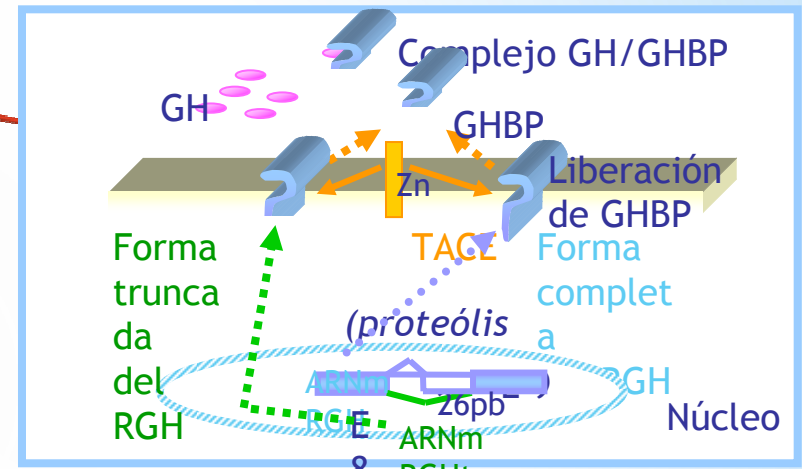




as/MAPK

5b

Crecimiento



gentileza Dra. Gabriela Ballerini

Síndrome de Laron

0021-972X/04/15.000
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(3):1031-1044
Copyright © 2004 by The Endocrine Society
doi: 10.1210jce.2003-031033

EXTENSIVE PERSONAL EXPERIENCE

Laron Syndrome (Primary Growth Hormone Resistance or Insensitivity): The Personal Experience 1958–2003

ZVI LARON

Endocrinology and Diabetes Research Unit, Schneider Children's Medical Center, World Health Organization Collaborating Center for the Study of Diabetes in Youth, Tel Aviv University, Tel Aviv 49202, Israel

0021-972X/99/803.000
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
Copyright © 1999 by The Endocrine Society

Vol. 84, No. 12
Printed in U.S.A.

COMMENTARY

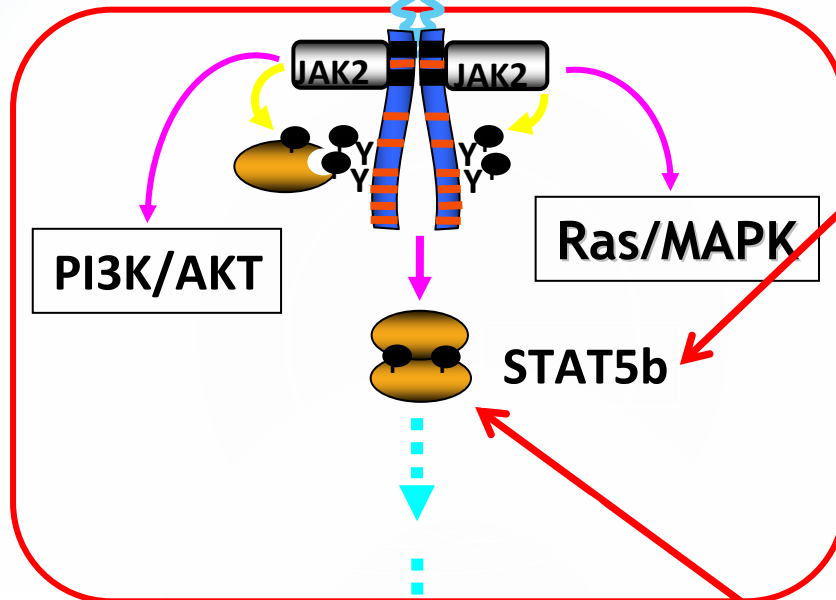
Growth Hormone Receptor Deficiency in Ecuador*

ARLAN L. ROSENBLUM, JAIME GUEVARA-AGUIRRE, RON G. ROSENFELD, AND UTA FRANCKE

Department of Pediatrics (A.R.), University of Florida College of Medicine, Children's Medical Services Center, Gainesville Florida 32608; Instituto Endocrinología, Metabolismo y Reproducción (J.G.A.), Quito, Ecuador; Department of Pediatrics (R.G.R.), Oregon Health Sciences University, Portland Oregon 97201-3088; and Department of Genetics and Howard Hughes Medical Institute (U.F.), Stanford University Medical Center, Stanford, California 94305-5323



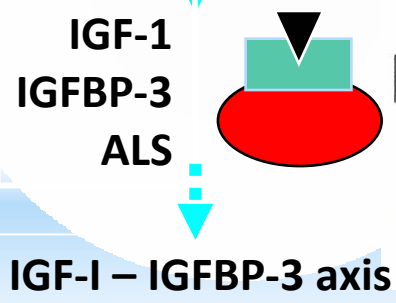
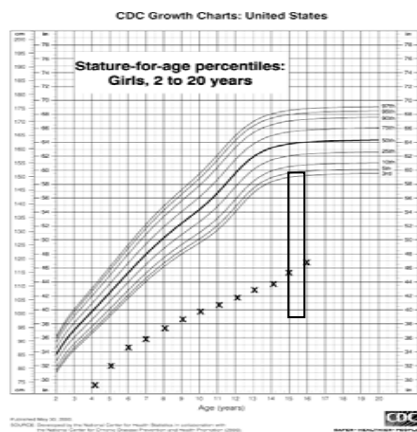
Liver



STAT5B:
9 casos,
6 mutaciones
(1 missense)

Mutación del Gen Stat 5b

- Retardo de crecimiento grave
- Resistencia a la hormona de crecimiento, post-receptor
- Inmuno-deficiencia variable



Crecimiento

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Growth Hormone Insensitivity Associated with a STAT5b Mutation

Eric M. Kofoed, B.A., Vivian Hwa, Ph.D., Brian Little, B.A., Katie A. Woods, M.D., Caroline K. Buckway, M.D., Junko Tsubaki, M.D., Katherine L. Pratt, M.S., Liliana Bezrodnik, M.D., Hector Jasper, M.D., Alejandro Tepper, M.D., Juan J. Heinrich, M.D., and Ron G. Rosenfeld, M.D.

From the Department of Pediatrics, Oregon Health and Science University, Portland (E.M.K., V.H., B.L., K.A.W., C.K.B., J.T., K.L.P., R.G.R.); the Departments of Endocrinology (L.B., H.J., J.J.H.) and Pulmonology (A.T.), Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; and the Lucile Packard Foundation for Children's Health, Palo Alto, Calif. (R.G.R.). Address reprint requests to Dr. Rosenfeld at the Lucile Packard Foundation for Children's Health, 770 Welch Rd., Suite 350, Palo Alto, CA 94304, or at ron.rosenfeld@lpfch.org.

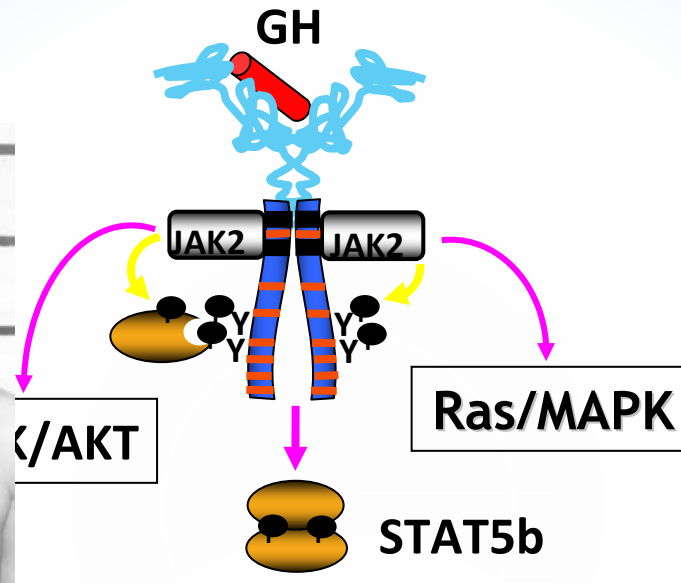
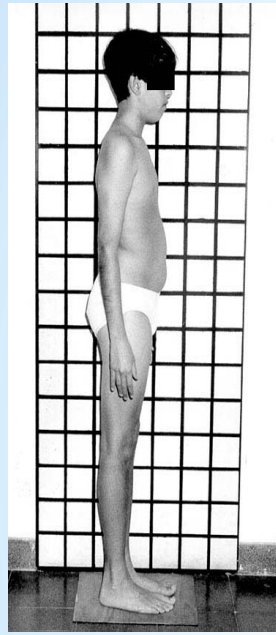
Mr. Kofoed and Dr. Hwa contributed equally to the article.

N Engl J Med 2003;349:1139-47.
Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society.

Characterization of Immunodeficiency in a Patient With Growth Hormone Insensitivity Secondary to a Novel STAT5b Gene Mutation

Andrea Bernasconi, Roxana Marino, Alejandra Ribas, Jorge Rossi, Marta Ciaccio, Matías Oleastro, Alicia Omani, Rubén Paz, Marco A. Rivarola, Marta Zelazko and Alicia Belgorosky

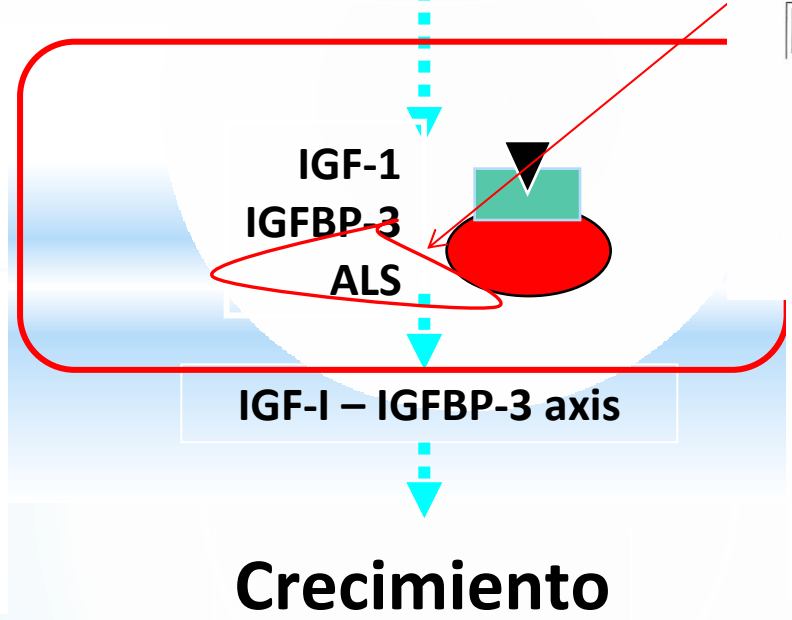
Pediatrics 2006;118:e1584; originally published online October 9, 2006;
DOI: 10.1542/peds.2005-2882



23 casos descritos

Mutación en el gen ALS
(Homocigotas y heterocigotas compuestos)

- Retardo de crecimiento moderado
- Retardo puberal
- Resistencia a la insulina



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Deficiency of the Circulating Insulin-like Growth Factor System Associated with Inactivation of the Acid-Labile Subunit Gene

Horacio M. Domené, M.S., Sonia V. Bengolea, M.D., Alicia S. Martínez, M.D., M. Gabriela Ropelato, M.S., Patricia Pennisi, Ph.D., Paula Scaglia, M.S., Juan J. Heinrich, M.D., Ph.D., and Héctor G. Jasper, M.D.

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25 (2011) 101–113

Contents lists available at ScienceDirect

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/beem

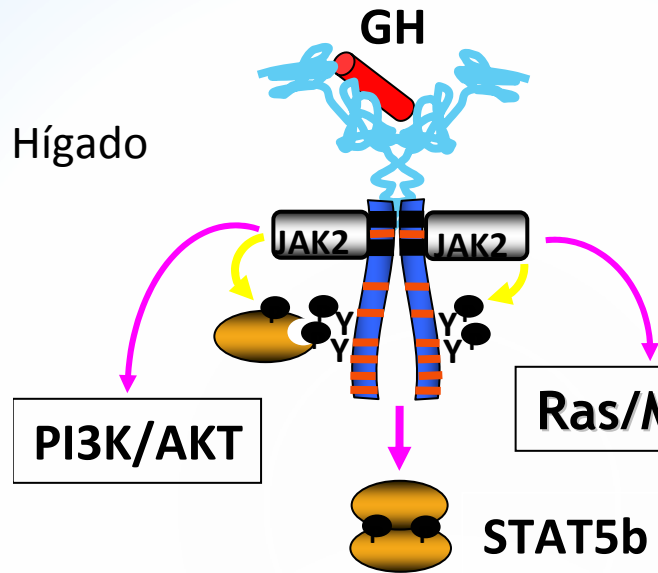
7

Acid-labile subunit (ALS) deficiency

Horacio M. Domené, Molecular Biology Lab^{a,*}, Vivian Hwa, Research Assistant Professor^{b,c}, Héctor G. Jasper, Growth Factors Lab^{a,c}, Ron G. Rosenfeld, Professor of Pediatrics^{b,e}

^a Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE), División de Endocrinología, Hospital de Niños R Gutiérrez, Gallo 1330, 1425 Buenos Aires, Argentina

^b Department of Pediatrics, Oregon Health and Sciences University, Portland, OR 97239-3098, USA



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
2003, 349:2211

ORIGINAL ARTICLE

IGF-I Receptor Mutations Resulting in Intrauterine and Postnatal Growth Retardation

M. Jennifer Abuzzahab, M.D., Anke Schneider, M.D., Audrey Goddard, Ph.D., Florin Grigorescu, M.D., Ph.D., Corinne Lautier, Ph.D., Eberhard Keller, M.D., Wieland Kiess, M.D., Jürgen Klammert, Jürgen Kratzsch, Ph.D., Doreen Osgood, Ph.D., Roland Pfäffle, M.D., Klemens Raile, M.D., Berthold Seidel, Ph.D., Robert J. Smith, M.D., and Steven D. Chernausek, M.D., for the Intrauterine Growth Retardation (IGR) Study Group*

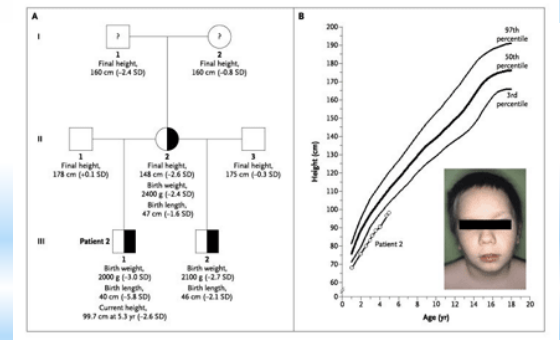
Brief Report

NEJM 1996, 335:1363

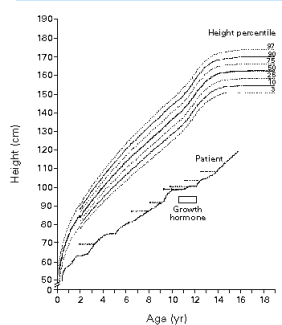
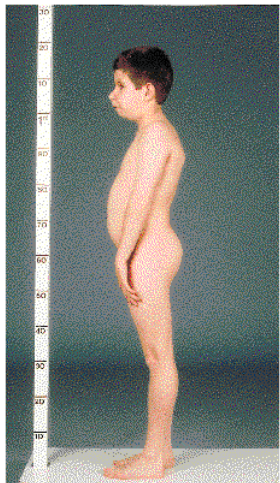
INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION AND POSTNATAL GROWTH FAILURE ASSOCIATED WITH DELETION OF THE INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I GENE

KATIE A. WOODS, M.B., B.S.,
CECILIA CAMACHO-HÜBNER, M.D.,
MARTIN O. SAVAGE, M.D.,
AND ADRIAN J.L. CLARK, M.B., B.S.

Mutación del receptor de IGF-1



Delección del gen de IGF-1



IGF-1
IGFBP-3
ALS

IGF-I + IGFBP-3 axis

Crecimiento

Polimorfismos del receptor de GH

USO RACIONAL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

2011

❖ EN LOS NIÑOS

- Insuficiencia hipofisaria
 - Síndrome de Turner
 - Insuficiencia renal crónica
 - Niños nacidos con BPEG sin recuperación de estatura
 - Síndrome de Prader-Willi

- Síndrome de Noonan
- Deleción del gen SHOX

- Bajos normales

❖ EN LOS ADULTOS

- Insuficiencia hipofisaria
 - Iniciada en la infancia
 - Adquirida en la adultez
 - ✓ Orgánica
 - ✓ Idiopática ??

USO RACIONAL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Responsabilidades de la /del Pediatra

- Identificar tempranamente a los pacientes con baja estatura y/o alteraciones del crecimiento
- Identificar diagnósticos diferenciales
- Sospechar deficiencia de hormona de crecimiento
- Identificar pacientes que pueden beneficiarse con el tratamiento con rhGH
- Derivar el paciente oportunamente al especialista
- Facilitar el acceso a la financiación del tratamiento
- Colaborar con la información adecuada que requieren el paciente y sus padres
- Controlar el cumplimiento del tratamiento

USO RACIONAL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (rhGH)

Responsabilidades de la /del Pediatra Especialista (Pediatra Endocrinóloga/o)

- Confirmar el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento
- Confirmar otros diagnósticos que pueden ser beneficiados con el tratamiento con hormona de crecimiento
- Informar a los padres y al paciente acerca de los beneficios y las limitaciones del tratamiento con rhGH
- Indicar el tratamiento con rhGH. Determinar la dosis, frecuencia, vía de administración, etc.
- Facilitar el acceso a la financiación del tratamiento
- Aconsejar y controlar el oportuno tratamiento de deficiencias asociadas
- Controlar el adecuado cumplimiento del tratamiento, la efectividad y posibles efectos adversos
- Indicar la suspensión del tratamiento en el momento oportuno
- Mantener una comunicación fluida con el pediatra y otros probables especialistas
- Aconsejar la oportuna derivación del paciente a un especialista de adultos

USO RACIONAL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (rhGH)

Acciones Públicas

COMISIÓN NACIONAL ASESORA PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANO

Con fecha 7 de diciembre de 1993 el Sr. Ministro de Salud Dr. Alberto J. Mazza aprobó la resolución N° 96418 creando en el ámbito de ese Ministerio la **Comisión Asesora para el Tratamiento con Hormona de Crecimiento.**

PROGRAMA PROVINCIAL DE FINANCIAMIENTO DE TRATAMIENTOS CON HORMONA DE CRECIMIENTO

Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires - Dirección de Drogas de Alto Costo

Comisión Evaluadora de Tratamientos con Hormona de Crecimiento
Resolución Ministerial N° 3198 del 28/08/1992

NORMATIVAS DE PROCEDIMIENTOS PARA LA SOLICITUD DE HORMONA DE CRECIMIENTO PARA:

- Pacientes con Insuficiencia Hipofisaria (Resolución Ministerial 1306/07)
- Pacientes con Síndrome de Turner (Resolución Ministerial 1306/07)
- Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (Resolución Ministerial 1306/07)
- Pacientes que padecen Retardo de Crecimiento Intrauterino (RCIU)y/o Nacidos Pequeños para edad gestacional (PEG) (Resolución Ministerial 2091/10)

Muchas gracias por la atención