

J.A. Bermúdez de la Vega, J.J. Martínez
Martínez, P. Fernández Fiscer¹,
J. González Hachero

An Esp Pediatr 1996;44:507-508

Hipertensión intracraneal benigna como efecto secundario del tratamiento con hormona de crecimiento biosintética

Introducción

La hormona de crecimiento (GH) humana biosintética puede considerarse, en el momento actual, un tratamiento seguro, con escasos efectos secundarios⁽¹⁾, para niños con déficit de hormona de crecimiento y otras indicaciones aceptadas⁽²⁾.

Presentamos el caso de un niño afecto de hipopituitarismo idiopático que desarrolló un síndrome de hipertensión intracraneal benigna como efecto secundario del tratamiento con GH biosintética.

Observación clínica

Anamnesis

Varón de 11,95 años, primer hijo de un matrimonio sano no consanguíneo.

Antecedentes personales. Embarazo y parto no remarcables; peso la nacimiento: 2.500 g. Período neonatal: sepsis por estreptococo beta hemolítico, hiperbilirrubinemia prolongada e hipoglucemia transitoria. Episodios de hipoglucemia desde los 14 meses hasta los 4 años de vida. Retraso en la erupción dental (primer diente a los 16 meses). Evolución de la talla: 4,5 años: 98 cm (-1,55 SD); 8,22 años: 113,7 cm (-2,37 SD); 9,92 años: 120,2 cm (-2,63 SD); 11,04 años: 124,1 cm (-2,84 SD). Velocidad de crecimiento actual: 3,41 cm/año (-1,95 SD). Evolución del IMC: 4,5 años, 16,48 (P60); 8,22 años, 21,86 (> P97); 9,92 años, 23,95 (> P97). Retraso escolar.

Antecedentes familiares. Talla de la madre: 150,9 cm; talla del padre: 167,0 cm. Menarquia de la madre: 12 años; no antecedentes de retraso puberal en familiares cercanos. No patología familiar de carácter hereditario.

Exploración física

Talla: 127,2 cm (-3 SD, < P1). Proporción segmento corporal superior/inferior: 1. Peso: 42,2 kg; IMC: 26,2 (> P97). Ausencia de desarrollo sexual; volumen del teste mayor: 3 cc; longitud del pene: mayor de 3,5 cm. Déficit de convergencia del ojo derecho. Protrusión frontal y escaso desarrollo de raíz nasal. Aumento de panículo adiposo, preferentemente abdominal. No hay otros datos de interés.

Sección de Endocrinología Pediátrica. Departamentos de Pediatría y ¹Oftalmología. Hospital Universitario «Virgen Macarena». Sevilla.

Correspondencia: José. A. Bermúdez de la Vega.

C/ Tiberiades 4, 1º A. 41007 Sevilla.

Recibido: Diciembre 1994

Aceptado: Septiembre 1995

Exámenes complementarios

Determinaciones hormonales. T4 libre: 0,5 ng/dl (N: 0,7-2); TSH ultrasensible: 0,01 mUI/ml (N: 0,3-4); test de TRH: respuesta tardía de TSH (30 min: 29,32 mUI/mol; 90 min: 40,12 mUI/ml). Prueba de clonidina: GH basal: 0,2 ng/ml; pico: 0,64 ng/ml. Hipoglucemia insulínica: GH basal: 0,37 ng/ml; pico: 0,70 ng/ml (los tests de estimulación farmacológica de GH se verificaron con el paciente eutiroideo, habiendo recibido levotiroxina durante más de un mes antes). Cortisol basal: 7,5 µg/dl. Somatomedina C: 1,5 nmol/L. Test de LHRH: FSH basal: 1,86 mU/ml, pico: 1,53 mU/ml; LH basal: 0,14 mU/ml, pico: 0,18 mU/ml.

Diagnóstico por la imagen. Edad ósea: 4,4 años (TW2-RUS). Rx lateral de cráneo: normal. TAC con contraste de la silla turca: normal.

Examen oftalmológico. Fondo de ojo: normal.

Otras determinaciones analíticas. Hemograma, VSG, orina, SMAC 20: normales; Ac. anti gliadina: negativos.

Diagnóstico

Hipopituitarismo idiopático con déficit demostrado de GH y TSH.

Tratamiento

Levo-tiroxina: 50 µg/día (dosis inicial). GH biosintética: 3 UI/día, 7 días/semana.

Evolución

El niño presentó, desde el quinto día de tratamiento con GH, cefalea opresiva diurna de intensidad creciente que le limitaba para sus actividades cotidianas. No vómitos, diplopía, mareos, ataxia, trastornos motores, alteraciones del lenguaje, o de la personalidad. La exploración física no evidenció nuevos hallazgos y la tensión arterial era normal. Se practicó fondo de ojo que reveló papiledema bilateral. Tras 23 días de tratamiento con GH, se suspendió el mismo y se indicó resonancia nuclear magnética, que no objetivó ningún signo de hipertensión intracraneal. Después de 28 días sin tratamiento con GH, el niño se hallaba asintomático y no se objetivó papiledema. Se reanudó el tratamiento con GH biosintética a dosis de 3 UI/día, 3 días en semana, para restablecer la dosis inicial de 21 UI/semana en un período de 10 semanas (ampliando el tratamiento 1 día a la semana cada 2 semanas). Durante este lapso de tiempo el niño no refirió

cefalea pero, al final del mismo, el papiledema bilateral reapareció. Se interrumpió definitivamente el tratamiento con GH y en el fondo de ojo practicado 4 semanas más tarde, no se constató papiledema, aunque persistían tortuosidades vasculares peripapilares residuales. La agudeza visual se mantuvo en la unidad o 20/20 (optotipos de Snellen) en todos los exámenes oftalmológicos.

Discusión

El KIGS (Kabi International Growth Study) aborda el seguimiento más amplio hasta el momento actual de niños tratados con GH biosintética (más de 12.000 niños correspondiendo a un total superior a 27.000 años de tratamiento). Este estudio persigue, como objetivo primordial, constatar la aparición de efectos adversos durante el tratamiento. Si tales efectos adversos resultan trastornos coincidentes o constituyen auténticos efectos secundarios del tratamiento debe evaluarse en un segundo paso. Una de las conclusiones primordiales de este trabajo de investigación, hasta el momento actual, es que el tratamiento con GH recombinante resulta seguro y no se demuestra un mayor riesgo de determinados efectos secundarios hipotéticamente atribuidos al mismo⁽¹⁾ (desarrollo y recurrencia de leucemia o tumores, diabetes mellitus insulino-dependiente)⁽³⁻⁵⁾.

La cefalea supone el efecto adverso más común del sistema nervioso durante el tratamiento con GH biosintética y uno de los cinco más frecuentes del total de efectos adversos descubiertos en los 5 primeros años del KIGS. Sin embargo, ninguno de los casos de cefalea notificados en este trabajo, en el curso del tratamiento con GH de deficiencias idiopáticas de GH, ha podido relacionarse con un síndrome de hipertensión intracraneal benigno⁽¹⁾.

No obstante, el grupo de Malozowski y cols., integrado en la Food and Drug Administration, publica en 1993 la identificación de 23 casos (22 niños y un adulto) de hipertensión intracraneal benigna asociados al tratamiento con GH recombinante, y tres casos relacionados al tratamiento con IGF-I (insulin-like growth factor I), el mediador primario de las acciones de la GH⁽⁶⁾.

En nuestro paciente, el síntoma guía fue la cefalea, que apareció durante la primera semana de tratamiento y no se acompañó de otros síntomas de hipertensión intracraneal. La exploración neurológica resultó normal a los 23 días de haber comenzado el tratamiento, aunque el fondo de ojo reveló papiledema bilateral. Veintiuno de los casos reportados por Malozowski y cols. presentaron cefalea o cambios visuales, y en el total de los 23 casos se constató papiledema durante la primera valoración oftalmológica. En más de la mitad de estos pacientes el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna se realizó en las primeras 8 semanas de tratamiento⁽⁶⁾.

Tanto la tomografía computadorizada como la resonancia nuclear magnética no mostraron anormalidades en el caso que nos ocupa, ni en los 17 pacientes del grupo antes referido a los

que se practicó⁽⁶⁾.

Al suspender el tratamiento con GH desapareció la cefalea y a las 4 semanas no se objetivó papiledema. En los 23 casos notificados con anterioridad, también se resolvieron los síntomas de hipertensión intracraneal y el papiledema al retirar el tratamiento⁽⁶⁾.

En el paciente que presentamos se decidió reanudar el tratamiento aumentando progresivamente la cantidad de GH administrada. De esta forma, el niño no refirió cefaleas pero el papiledema reapareció. En los únicos tres casos del trabajo de Malozowski que se trataron nuevamente con GH también reapareció el papiledema⁽⁶⁾. Se interrumpió definitivamente el tratamiento con GH y en el fondo de ojo, practicado 4 semanas después, no se constató papiledema.

En definitiva, se demuestra en este paciente, una clara relación causa-efecto entre el tratamiento con GH y la aparición de papiledema, y por ende, de hipertensión intracraneal benigna. Este efecto secundario sucedió tanto iniciando el tratamiento a dosis de 0,5 UI/kg/semana como alcanzando paulatinamente esta dosificación en un plazo de 10 semanas.

La disponibilidad ilimitada de GH biosintética ha permitido utilizar la GH de forma más eficaz y fisiológica. Para ello se ha aumentado la cantidad y la frecuencia de dosificación. Cabe plantear la hipótesis sobre si este hecho guarda relación con la aparición de efectos secundarios como la hipertensión intracraneal benigna, ya que todos los casos notificados son posteriores a 1985 (fecha de introducción de la GH recombinante).

Aunque se desconoce la magnitud del riesgo de hipertensión intracraneal benigna, consideramos importante la realización de exámenes oftalmológicos durante los meses iniciales del tratamiento con GH, particularmente a pacientes que aquejen cefalea o trastornos visuales.

Bibliografía

- 1 Wilton P. Adverse Events During Growth Hormone Treatment: 5 Years' Experience in the Kabi International Growth Study. Ranke MB, Gunnarson R (eds). *Progress in Growth Hormone Therapy -5 Years of KIGGS*. J and J Verlag Manheim, 1994; págs. 291-307.
- 2 Hernández M. Criterios actuales del tratamiento con hormona de crecimiento. *Rev Esp Pediatr* 1990;46:1-16.
- 3 Watanabe S, Mizuno S, Oshima LH, Tsunematsu Y, Fujimoto J, Komiyana A. Leukemia and other malignancies among GH users. *J Pediatr Endocrinol* 1993;6:99-108.
- 4 Ogilvy-Stuart AL, Ryder WD, Gattmaneni HR, Clayton PE, Shalet SM. Growth hormone and tumor recurrence. *BMJ* 1992;304:1601-1605.
- 5 Costin G, Kogut MD. Carbohydrate tolerance in gonadal dysgenesis: Evidence for insulin resistance and hyperglucagonemia. *Horm Res* 1985;22:260-269.
- 6 Malozowski S, Tanner LA, Wysowski D, Fleming GA. Growth hormone, insulin-like growth factor I and benign intracranial hypertension. *N Engl J Med* 1993;329:665-666.