

Crecimiento y otros aspectos endocrinológicos en Pacientes Hepáticos Crónicos y Post Trasplante

Dr. Guillermo Alonso

Sección Endocrinología, Nutrición, Metabolismo y Genética

Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires

-
- Aprendí de los hepatólogos que...
 - Cambios en técnicas quirúrgicas, regímenes inmunosupresores y otros tratamientos médicos
 - Aumentaron la sobrevida a más de 80%
 - Cambio en el foco a largo plazo:
 - Calidad de vida
 - Desarrollo neurocognitivo
 - Crecimiento
 - Comorbilidades

↓ Ingesta ↑ Gasto Energético

Malabsorción nutrientes, minerales
y Vitaminas

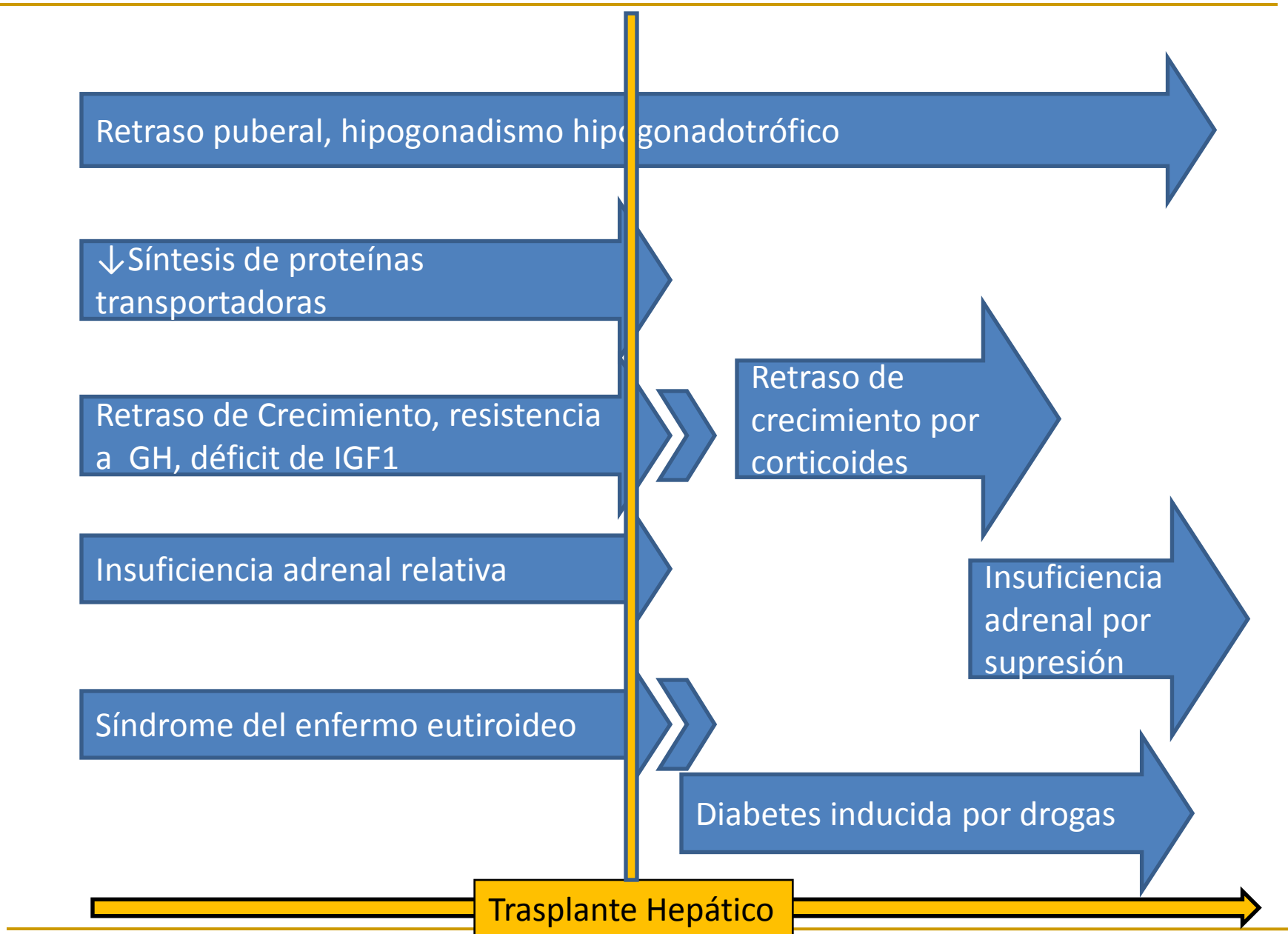
Deficiencia de Vitamina D

Osteodistrofia hepática:
fracturas, baja masa ósea

Debilidad muscular y escasa movilidad

Osteoporosis inducida por
corticoides, necrosis avascular,
escoliosis.

Trasplante Hepático



Retraso de Crecimiento

- Vulnerabilidad de niños pequeños
- Compromiso especial en enfermedades colestáticas y insuficiencia hepática progresiva
- 60 -70 % de los niños que aguardan TxH tienen déficit severo de talla ($Z < -2.0$)
- 95% presentan algún grado de desnutrición al momento de TXH

Aumento del
requerimiento
energético

Disminución de
ingesta (vómitos,
ascitis, organomegalia)

Malabsorción de
grasas y Vit
liposolubles

Anomalías en
metabolismo
nitrogenado

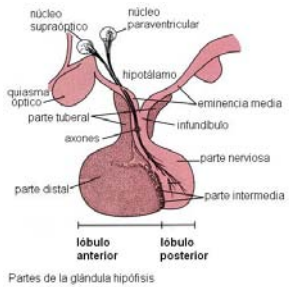
Retraso de
Crecimiento

Alteraciones en el
eje GH/IGF1

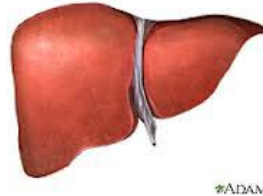
Hipogonadismo /
retraso puberal

Problemas
gastrointestinales o
renales concomitantes

Hipótesis Somatomedina (1970)



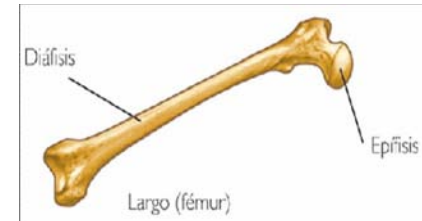
GH



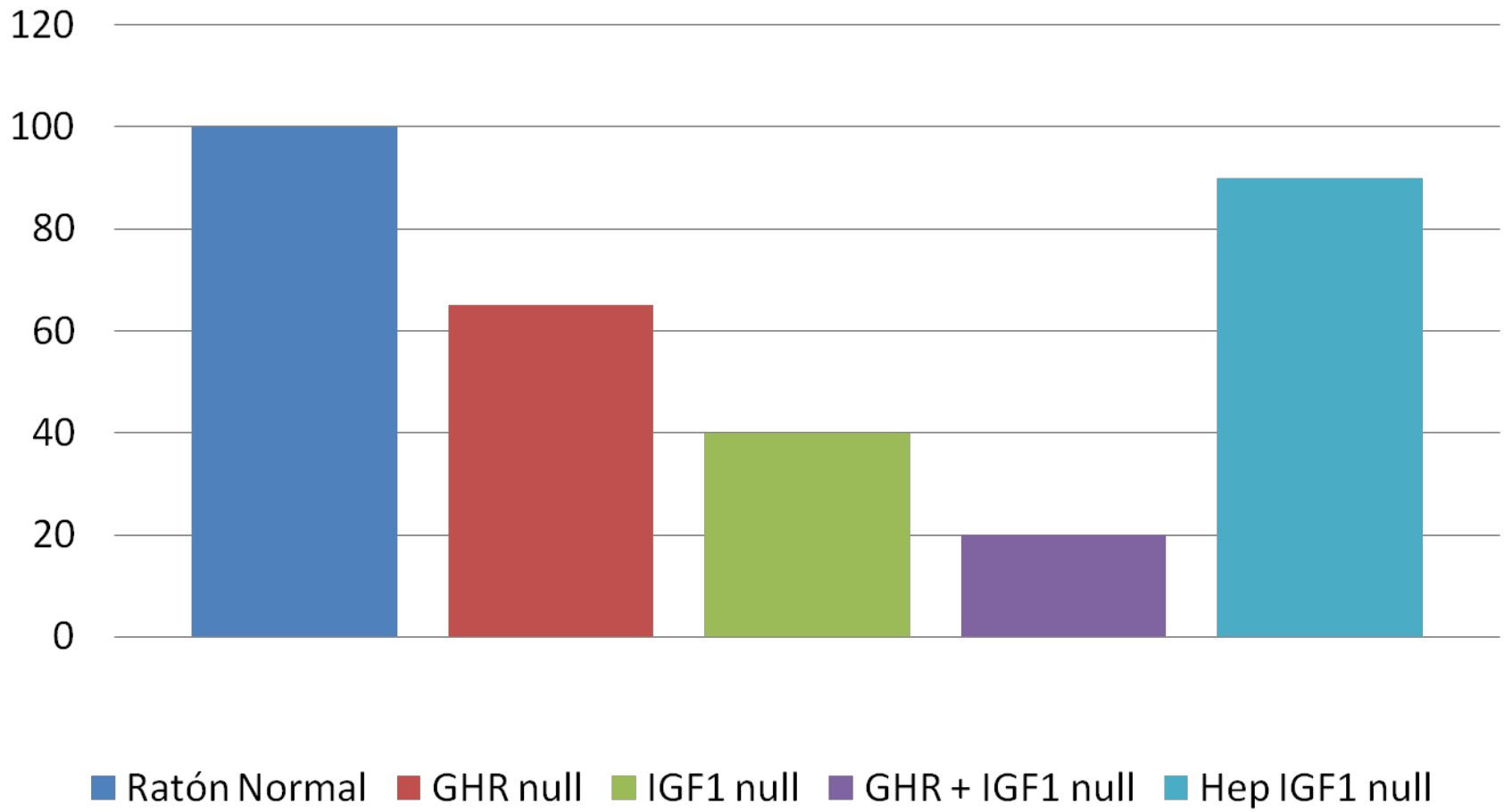
ADAM



IGF 1



Tamaño de Ratones Knockout

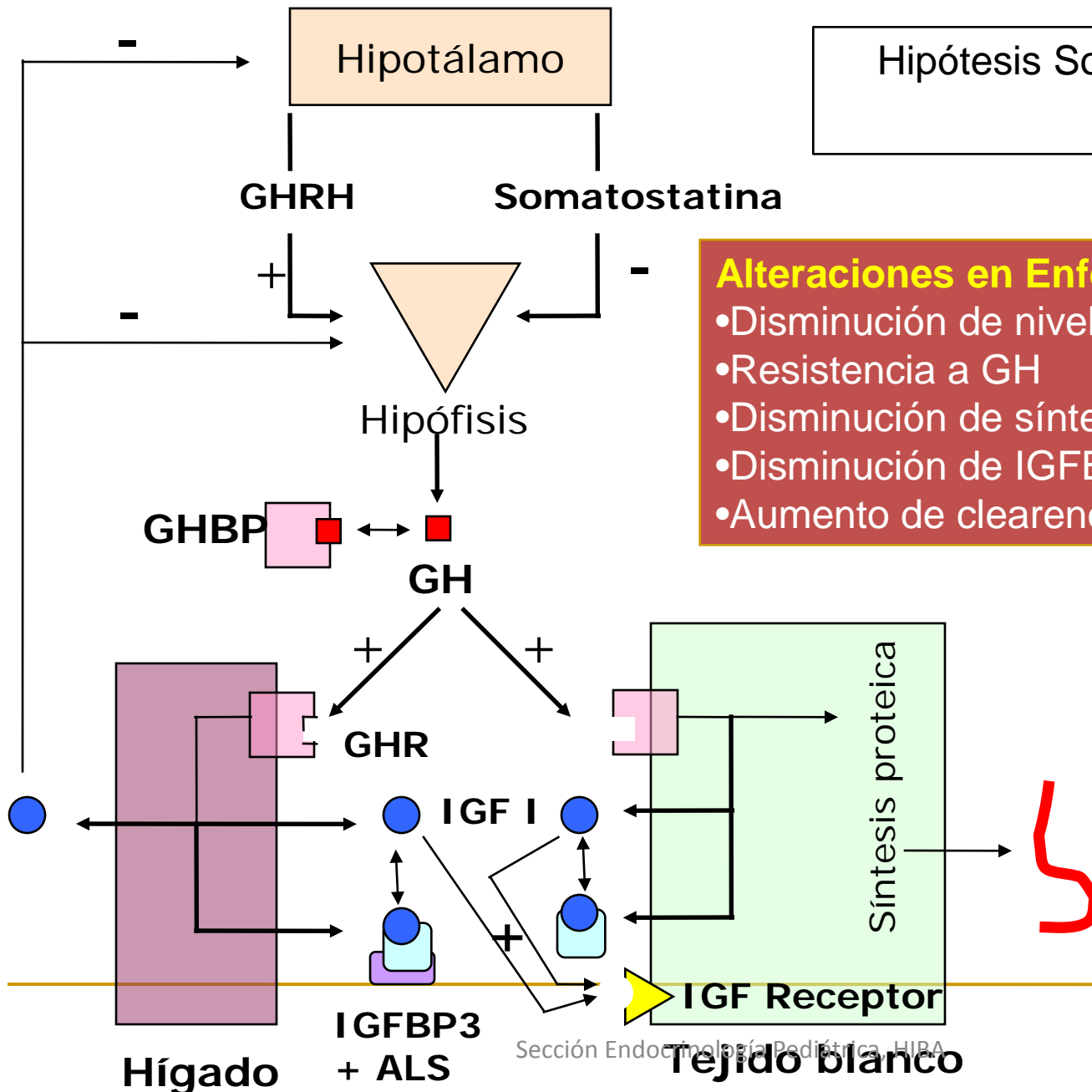


Varios neurotransmisores

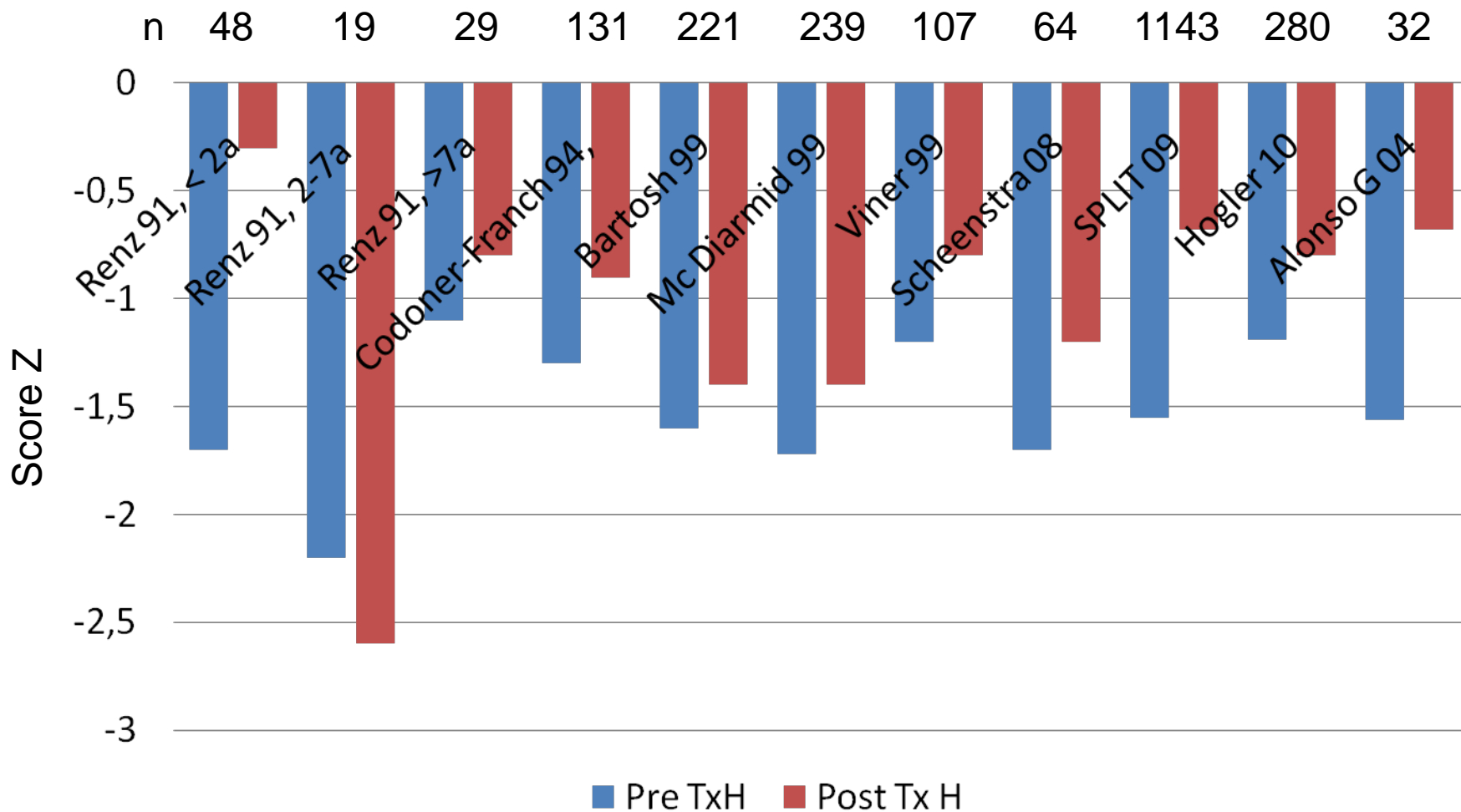
Hipótesis Somatomedina 2010

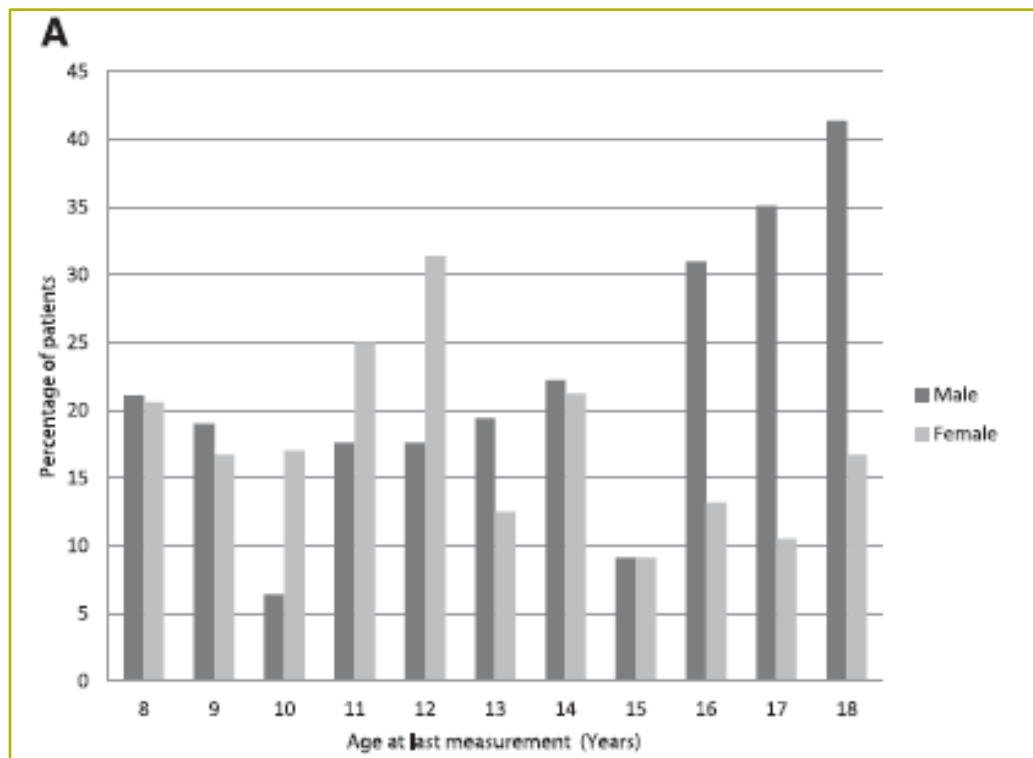
Alteraciones en Enfermos Hepáticos

- Disminución de niveles de GHR y GHBP
- Resistencia a GH
- Disminución de síntesis hepática IGF1
- Disminución de IGFBP3 y ALS
- Aumento de clearance de IGF1



Crecimiento post Tx H

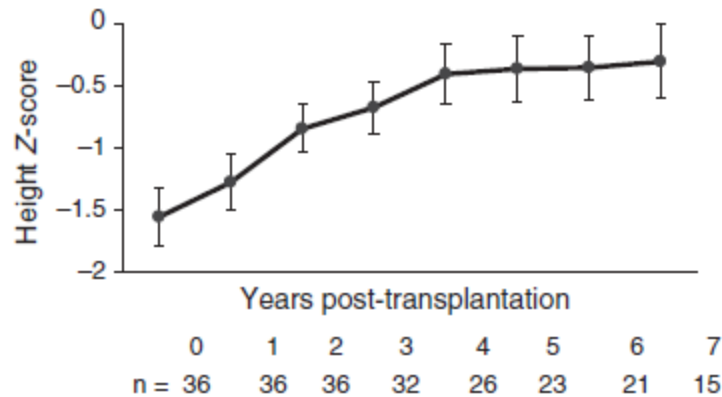




Porcentaje de pacientes con Talla menor a p5
 Mohammad, SPLIT. J Pediatr 2013; 163:1354

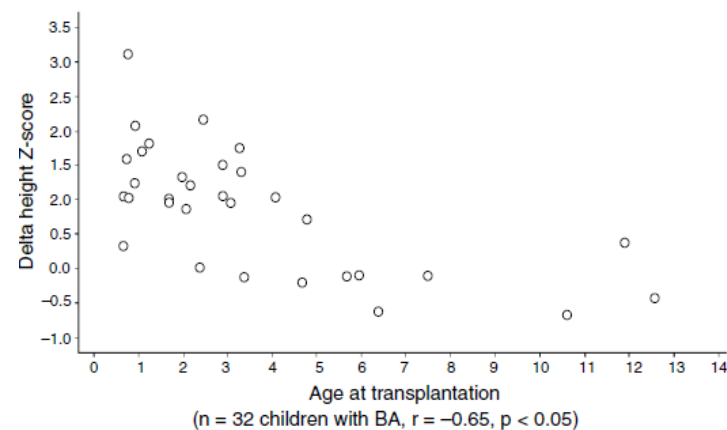
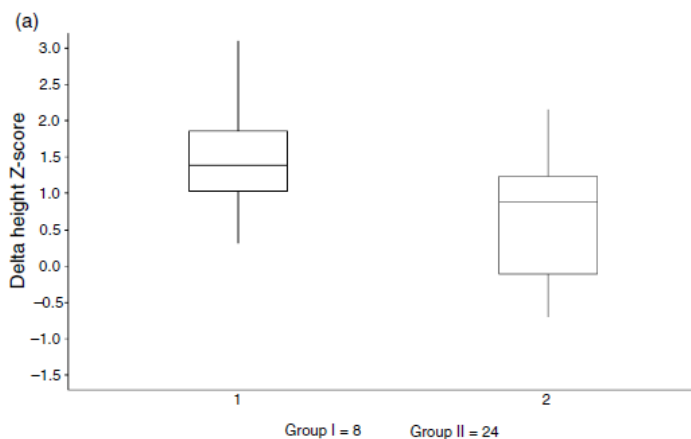
Catch up post TxH en AVB

	Total	Menores 1.5 años	Mayores 1.5 años
n	36	10	26
Edad, años	2.7 (0.7-12.6)	0.8 (0.7-1.25)	3.4 (1.7-12.6)
Talla , Score Z	-1.5	-1.6	-1.5
DVR, n	13	9	4
Retrasplante	3	0	3



Alonso, Duca, Pasqualini, D'Agostino. *Pediatr Transplantation* 2004

	Total	Menores 1.5 años	Mayores 1.5 años
n	32	8	24
Edad	6.6 (3.6-15.6)	3.8 (3.6-5.3)	7.7 (4.7-15.6)
Talla (Z)	-0.68	-0.17	-0.85
Ganancia de Talla (ΔZ)	0.82	1.5	0.64
Talla < Z-2.0 (%)	15%	0	20%



Alonso, Duca, Pasqualini, D'Agostino. *Pediatr Transplantation* 2004

- Tx H es el tratamiento más efectivo para revertir la falla de crecimiento
- *Catch up* entre los 6 y 18 meses
- Estabilización entre el 2do y 3er año
 - 15% continúan con catch up 2 años postTxH
- Talla adulta:
 - Score Z < -2.0 en 25%
 - Score Z < -1.3 vs Talla genética en 50%

-
- Factores positivos:
 - Tx H antes de los 2 años de vida
 - Destete de corticoides
 - Factores negativos:
 - Talla baja al TxH
 - Enfermedades metabólicas
 - Déficit de α 1AT; defectos de ciclo de urea; tirosinemia
 - Uso de corticoides después de los 18m post TxH (OR 3.2)
 - Síndrome de Alagille y colestasis no AVB
 - Retrasplante

Estrategias para mejorar la Talla

- Pre Trasplante
 - El Trasplante Hepático es la mejor estrategia para el Crecimiento de los enfermos hepáticos crónicos
 - Optimización de nutrición

- Post Trasplante
 - Adecuación/ suspensión de corticoterapia
 - Status general
 - ¿Hormona de Crecimiento?

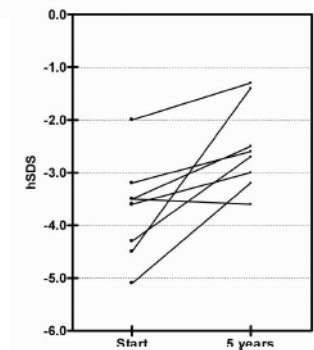
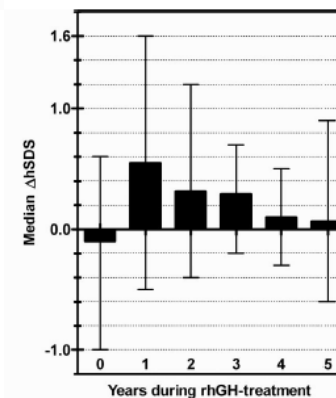
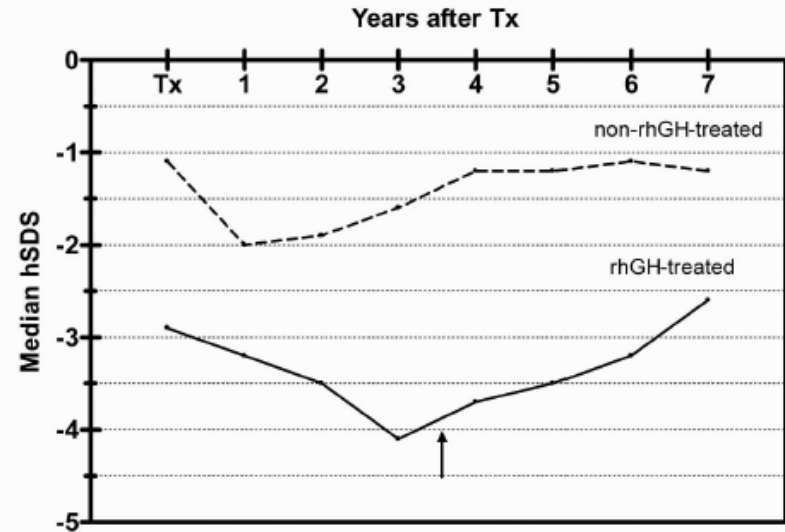
GH Post trasplante

- 20% de los pacientes no hacen catch up postTxH
- La talla final estará comprometida
- GH ha demostrado ser efectiva sin aumento significativo de efectos adversos, rechazo o neoplasias en pacientes trasplantados renales seleccionados

Recombinant Human Growth Hormone Treatment after Liver Transplantation in Childhood: The 5-year Outcome

Lauri Puustinen, Hannu Jalanko, Christer Holmberg, and Jussi Merenmies

- Serie de casos no controlado
- Inclusión
 - Z Talla menor a -2.0
 - Z VC menor a 0
 - Más de 18 meses post TxH
- Pacientes
 - N 8; edad 5.1 años
 - 7 en tto corticoideo



Otras estrategias...

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies:

Search

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Find Studies](#) ▾ | [About Clinical Studies](#) ▾ | [Submit Studies](#) ▾ | [Resources](#) ▾ | [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Study Record Detail](#)

Text Size ▾

Increlex Treatment of Children With Chronic Liver Disease and Short Stature

The recruitment status of this study is unknown because the information has not been verified recently.

*Verified February 2011 by University of California, Los Angeles.
Recruitment status was Not yet recruiting*

Sponsor:
University of California, Los Angeles

Information provided by:
University of California, Los Angeles

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01314508

First received: March 8, 2011
Last updated: March 23, 2011
Last verified: February 2011
[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[? How to Read a Study Record](#)

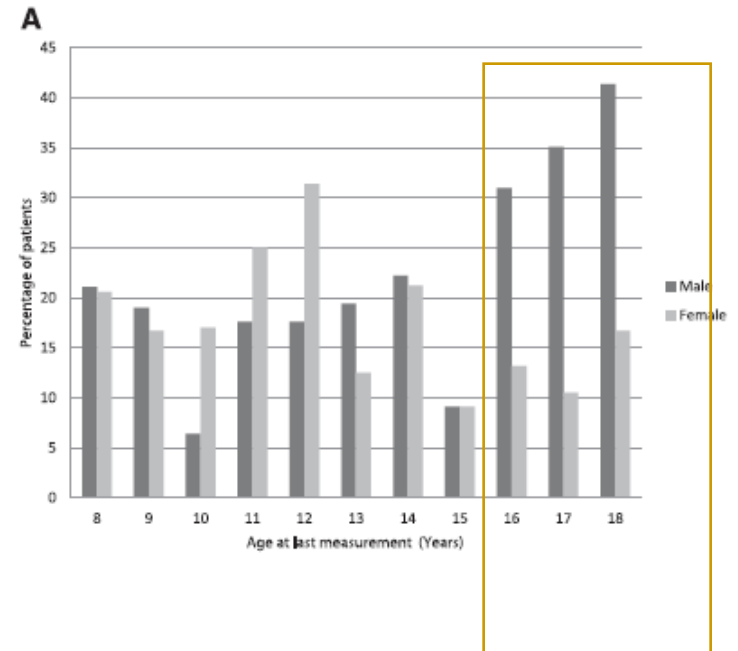
► Purpose

A major consequence of chronic liver disease in childhood is growth failure. This is because a chemical essential for growth called growth factor is created in the liver. Lack of response to growth hormone in people with chronic liver disease is characterized by high levels of growth hormone and low levels of growth factors. This growth hormone resistance is reflected in a variety of factors including insulin resistance and low nutritional intake. Unfortunately, growth hormone therapy has no effect for children with liver disease. In addition, failure of normal growth or malnutrition makes liver disease even worse in children, and growth hormone therapy is not likely to reverse this. A lack of proper nutrition is associated with hospitalizations and frequent complications. Poor growth is a predictor of poor outcomes after liver transplantation. Thus the management of children with liver disease remains a challenge. Children who have successful orthotopic liver transplants (OLT) show much improvement in some aspects of growth, including skin fold thickness, mid-arm circumference, and normalization of growth factor levels. However, some studies have recently reported that the growth of 15-20% of children remains poor even after a liver transplant. This can be explained by persistent abnormalities in growth factors after transplant.

Growth factor was found to be a good tool for prognosis in patients with chronic liver disease. Studies showed that patients with liver cirrhosis and growth factor levels below normal values showed lower

Pubertad

- Pubertad retrasada en 3 a 5 años .
- 40% de pacientes TxH no alcanzaron Tanner 5 a los 18 años
- Escasos datos en la literatura



Osteodistrofia Hepática

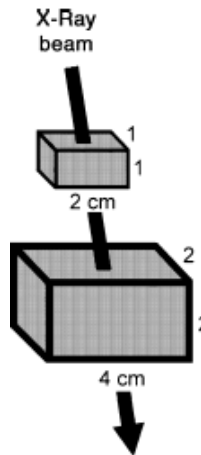
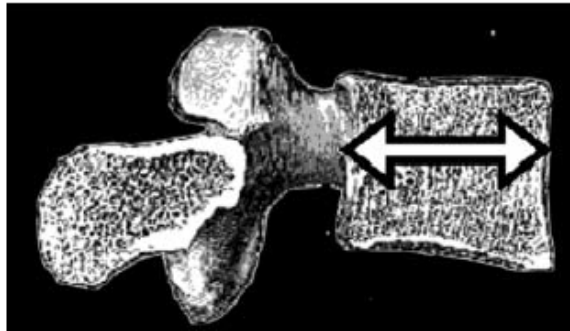
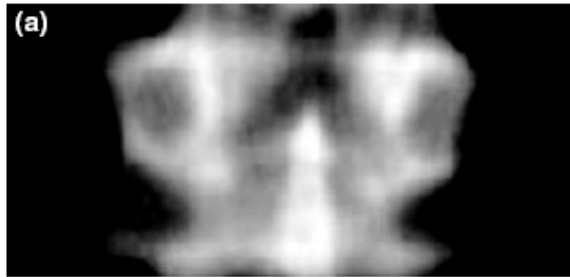
Baja masa
ósea y
fracturas

Déficit de
Vitamina D y
Raquitismo

Necrosis
Avascular.
Escoliosis

Limitaciones de DMO en Pediatría

- Necesidad de **controles** apropiados a raza, género y edad.
- Consideración de **score Z**
- DXA “ciega” a la **geometría y tamaño** del hueso: hueso mas grande= Mayor “densidad”
- **Sobreestimación de osteopenia en pacientes bajos**



Volumetric bone density (g/cm ³)	Volume (cm ³)	BMC (g)	Projected area (cm ²)	Areal BMD (g/cm ²)
1	2	2	2	1
1	16	16	8	2

- Dificultades en el uso de **DXA ajustada a talla**: comparación con pacientes “biológicamente” diferentes
- **DXA seriada**: reducción de dependencia de la normalidad
- DXA seriada: consideración del *catch up* de talla.
- Otras técnicas de valoración de DMO: Rx simple, DXA volumétrica, pQCT, US

Masa ósea

- Pre TxH
 - DMO baja o normal/baja aún después de ajustar a talla
- Post Tx H
 - DMO se deteriora en los 1eros 6 a 12 meses
 - Potencial de recuperación en años siguientes
 - 10-20% DMO persiste baja ($Z < -2.0$) 7 años post TxH

Fracturas

- Pre TxH
 - En 10 a 15% de los pacientes
 - No vertebrales
 - Colestáticos y enfermedades metabólicas
- Post TxH
 - Aumento de la prevalencia de fracturas
 - Aumento notorio de fracturas vertebrales, oligosintomáticas, torácicas
 - 6 veces > riesgo para fracturas; 160 para vertebrales

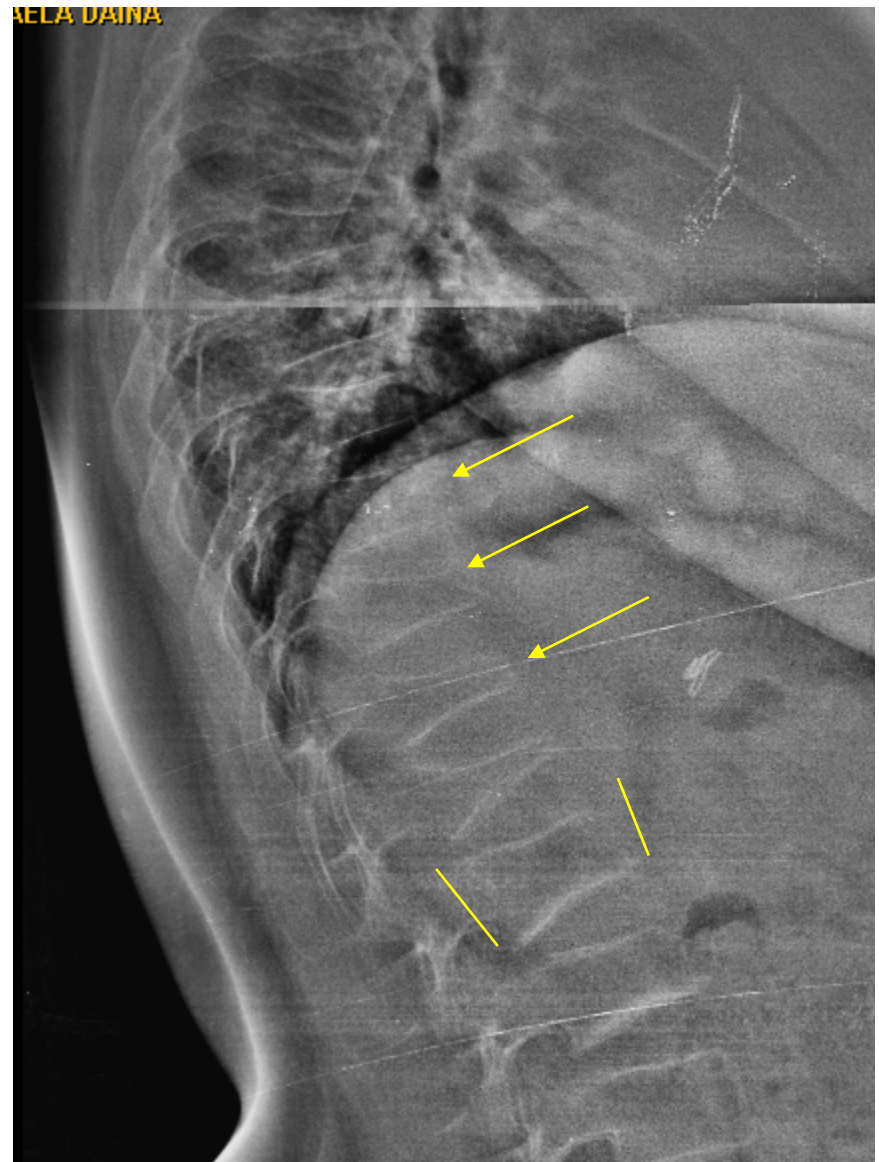
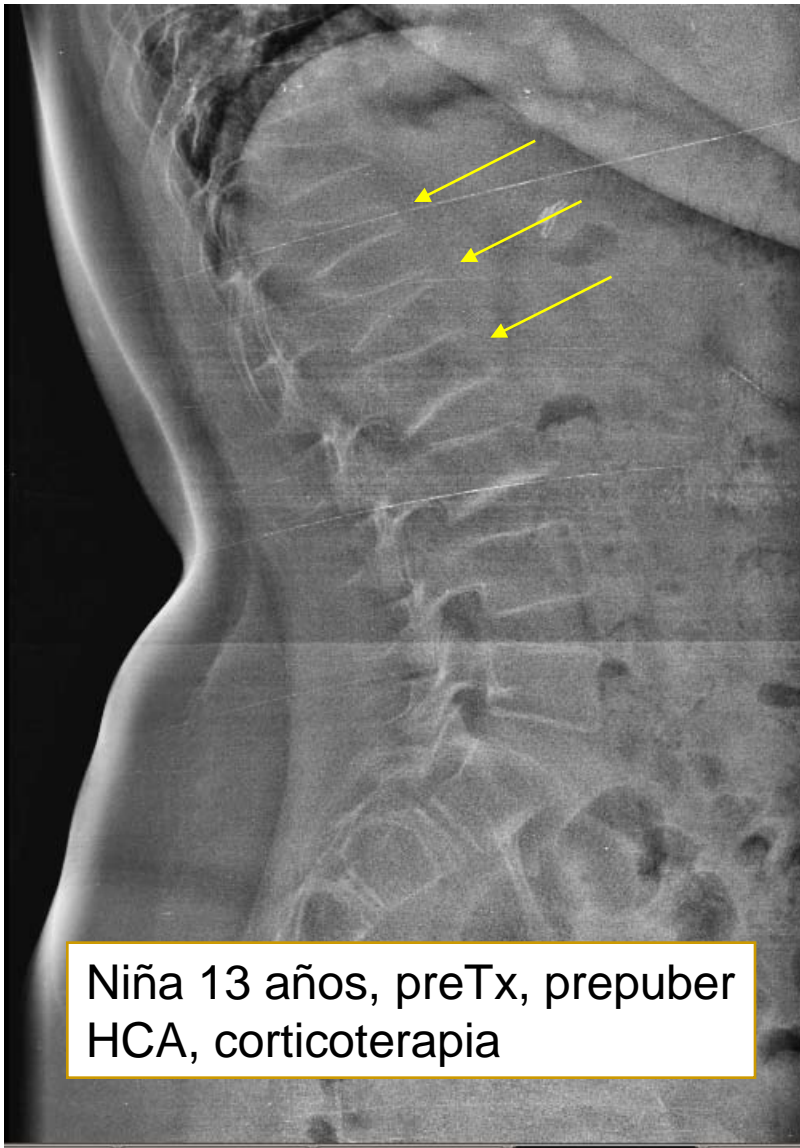
- Factores de riesgo

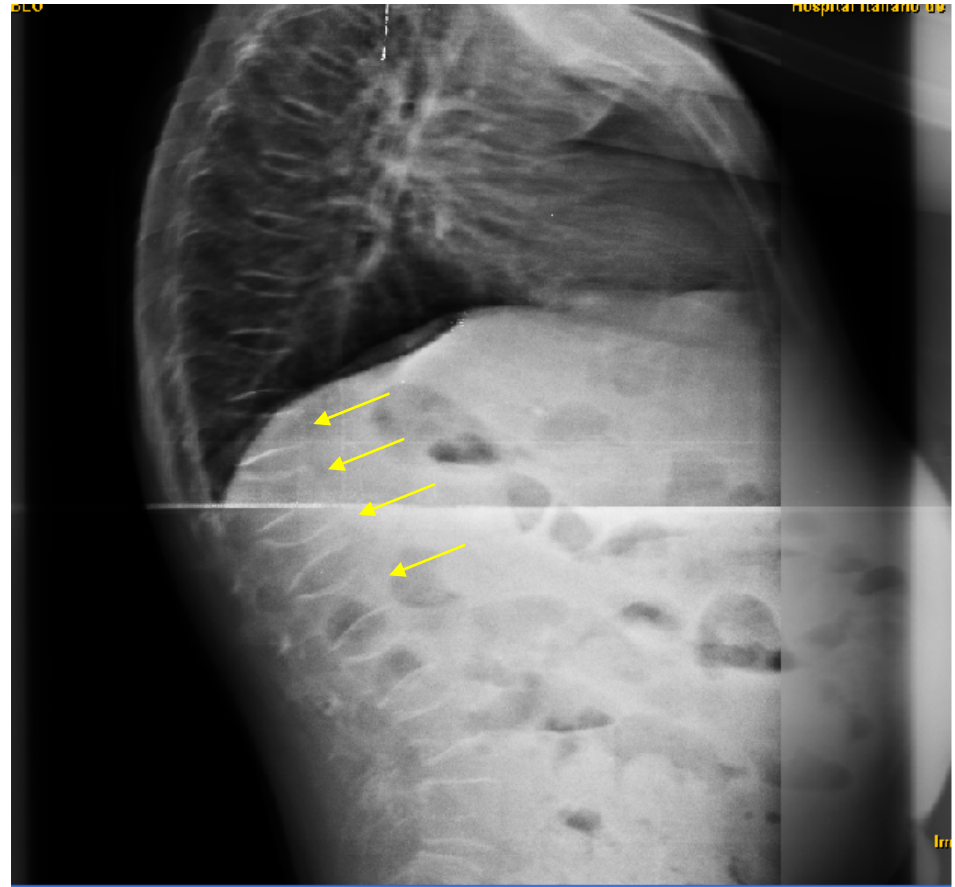
- Mayor edad al trasplante
- Dosis acumulada de corticoides
- Varones
- Adolescentes
- Historia de rechazos
- Bajo peso
- Fracturas previas
- Fx vertebrales asociadas con DMO < a -2.0



Niña 4 años, AVB, preTx







Varón, 12 años, prepuber
4 años post TxH, rechazo crónico

Deficiencia de Vitamina D

- Variaciones en definición bioquímica
 - Insuficiencia < 20 ng/ml
 - Deficiencia < 10 ng/ml
- Seudodeficiencia
 - Déficit de DBP e hipoalbuminemia
- Dificultad en valoración de impacto
 - Ca, P, Fal
 - PTH
 - Radiología

-
- Resultado de malabsorción, carencia de aporte, inadecuada exposición solar, deficiencia de 25 hidroxilación
 - Tratamiento: Ergocalciferol (D2), Colecalciferol (D3)
 - Absorción variable
 - Presentaciones comerciales variables
 - Dificultad en monitoreo del tratamiento
 - Qué administramos? Qué medimos?

Otras complicaciones óseas

- Escoliosis
 - 40% de los adultos TxH en la infancia
 - Dolor crónico en reposo en 20%
 - Relación con fracturas vertebrales
- Necrosis avascular de cadera
 - Relación con uso de corticoides
 - Hasta 4% post TxH

Conclusiones y algunas recomendaciones Pre Trasplante

Investigar	Pesquisando	Sugerencia de manejo
Historia clínica: crecimiento previo, evaluación nutricional, estado puberal, talla parental, historia de fracturas.	Falla de crecimiento, retraso o detención de pubertad, salud ósea	Documentar para guía de manejo en consecuencia
Evaluación bioquímica de metabolismo PCa: Vit D, PTH, Ca, P, Mg, Fal	Deficiencia de Vitamina D, hiperparatiroidismo 2dario, deficiencias de P o Ca	Vit D (D2 o D3) 6000 U/d o necesario para corrección de déficit
Evaluación de pérdidas urinarias P y Ca	Raquitismo hipofosfatémico; Hipercalciurias	Aportes de sales de fosfato; Disminución de calcitriol

Conclusiones y algunas recomendaciones Pre Trasplante (2)

Investigar	Pesquisando	Sugerencia de manejo
Rx de Mano	Edad ósea, signos de raquitismo	Potencial de crecimiento, predicción de pubertad
DMO con DXA de columna lumbar y esq total	Baja masa ósea, osteopenia	Considerar ajustes a talla. Precaución con DMO < -2
Rx de columna si hay dolor o DMO < -2	Fracturas vertebrales	Consideración de bifosfonatos previo tratamiento de raquitismo

Conclusiones y algunas recomendaciones Post Trasplante

Investigar	Pesquisando	Sugerencia de manejo
6m a 2 años postTxH: crecimiento compensador	Velocidad de crecimiento, score Z de talla	Optimización de nutrición y de corticoperapia
Cada 6 m post TxH: metabolismo Pca	Deficit de Vit D, hipercalciuria asoc a corticoides	Suplementación Vit D. Medidas de disminución de calciuria
Después del año: DMO	Riesgo de fracturas y osteoporosis	Estímulo de ejercicio apropiado
Ante dolor o escoliosis	Rx de columna	Consulta ortopédica, bifosfonatos? ,
Después de 2do año: disminución de crecimiento	Retraso puberal, hipotiroidismo, evaluar eje GH/IGF1	Inducción de pubertad? Uso de Hormona de Crecimiento ?

- Especial agradecimiento
 - A Daniel D'Agostino y Titania Pasqualini
- Muchas gracias por su atención





Percentilo de Talla

