

Cambios longitudinales en tumores neuroendocrinos hipofisarios no funcionales en niños que reciben tratamiento con hormona de crecimiento: Comparación con pacientes no tratados

Yasemin F. Bahar¹ , Kürşat Çetin¹ , Zeynep Donbaloğlu² , Mesut Parlak¹ , Hale Ü. Tuhan¹ 

RESUMEN

Introducción. La deficiencia de hormona del crecimiento (DHC) puede deberse a anomalías estructurales o a lesiones ocupantes de espacio en la glándula hipofisaria; por lo tanto, la resonancia magnética nuclear (RMN) se realiza en forma habitual, como parte de la evaluación etiológica. La prevalencia reportada de detección incidental de tumores neuroendocrinos hipofisarios (PitNET, por las siglas en inglés) en pacientes pediátricos con DHC es del 0,5 % al 20,3 % según los estudios.

Los PitNET son infrecuentes en la infancia y corresponden aproximadamente al 2,7 % de los tumores supratentoriales pediátricos y al 3,6-6 % de los PitNET tratados con cirugía. El factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I por las siglas en inglés), un agente mitogénico elevado durante el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (HCrh), ha generado preocupación en cuanto a la estimulación del crecimiento tumoral.

Objetivo. Evaluar los cambios longitudinales en el tamaño tumoral de PitNET no funcionales, en pacientes con tumores preexistentes tratados con HCrh en comparación con controles no tratados.

Población y métodos. Estudio retrospectivo unicéntrico que incluyó pacientes con PitNET detectados antes de comenzar el tratamiento con HCrh y pacientes controles con PitNET no funcionales detectados incidentalmente que no recibieron tratamiento con HCrh. El seguimiento radiológico se realizó al inicio del tratamiento y a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses.

Resultados. No se observaron cambios longitudinales en el ancho o longitud de los PitNET en ninguno de los grupos. Un paciente tratado con HCrh requirió escisión quirúrgica de la lesión. Las indicaciones de estudios por imágenes en el grupo control fueron principalmente por pubertad precoz, cefalea, hipotiroidismo central y baja estatura.

Conclusión. El tratamiento con HCrh no se asoció con progresión importante de PitNET no funcionales durante un seguimiento de 36 meses, lo cual sustenta la seguridad cuando se acompaña de un seguimiento radiológico adecuado.

Palabras clave: neoplasias hipofisarias; hormona de crecimiento, deficiencia; hormona de crecimiento, análogos y derivados; factor I de crecimiento similar a la insulina.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11133>.

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11133.eng>

Cómo citar: Bahar YF, Çetin K, Donbaloğlu Z, Parlak M, Tuhan HÜ. Cambios longitudinales en tumores neuroendocrinos hipofisarios no funcionales en niños que reciben tratamiento con hormona de crecimiento: Comparación con pacientes no tratados. *Arch Argent Pediatr.* 2026;e202611133. Primero en Internet 30-JUL-2026.

¹ Departamento de Pediatría, División de Endocrinología, Facultad de Medicina, Akdeniz University, Antalya, Turquía; ² Departamento de Pediatría, División de Endocrinología, Antalya City Hospital, Antalya, Turquía.

Correspondencia para Hale Ü. Tuhan: halenvr@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de Intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-4-2026

Aceptado: 11-6-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de hormona de crecimiento (DHC) es un trastorno endocrino poco frecuente que afecta aproximadamente a 1:4000 niños.¹ La etiología de la DHC puede ser idiopática o asociada con diversas causas como tumores cerebrales, anomalías estructurales del eje hipotálamo-hipofisario o mutaciones genéticas que afectan la síntesis o secreción de la hormona de crecimiento (HC). El diagnóstico de DHC se hace en niños que tienen baja estatura (puntaje Z de estatura <-2), disminución de la velocidad de crecimiento (puntaje Z <-1), y respuesta inadecuada de la HC (pico de HC <10 ng/ml) al menos en dos pruebas diferentes de estimulación (L-dopa, clonidina, prueba de tolerancia a la insulina o glucagón).²

Luego del diagnóstico, se comienza el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (HCrh) para mejorar la velocidad de crecimiento y lograr la estatura adulta objetivo.^{3,4} Esto se usa ampliamente en pacientes pediátricos con DHC y otras causas de baja estatura.⁵ La RMN se realiza en forma habitual en niños con fallas de crecimiento por lo cual hay un aumento en la detección incidental de lesiones hipofisarias, actualmente clasificadas como tumores hipofisarios neuroendocrinos (PitNET, por sus siglas en inglés).^{6,7} La prevalencia reportada de PitNET en pediatría oscila entre el 0,5 % y el 20,3 %.^{6,7}

Los PitNET son menos frecuentes en la población pediátrica, representan aproximadamente el 2,7 % de los tumores supratentoriales; el 3,6 % al 6 % de los PitNET requieren tratamiento quirúrgico.⁸⁻¹¹ Estos tumores son generalmente pequeños (≤ 10 mm) y en general no funcionales, no asociados con manifestaciones clínicas o bioquímicas de hipersecreción hormonal. En cambio, los PitNET funcionales más frecuentes, que segregan prolactina, pueden presentar síntomas endocrinológicos. En general, los tumores hipofisarios pediátricos son más frecuentes en niñas que en varones.^{2,4,9,10} Las propiedades mitogénicas de la hormona de crecimiento elevan los valores del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I, por sus siglas en inglés) lo que ha generado preocupación en cuanto a su potencial rol en el desarrollo y progresión del tumor.¹² Hay escasos datos sobre los efectos del tratamiento con HCrh en niños con PitNET no funcionales.¹³

El objetivo de este estudio fue evaluar los cambios longitudinales en el tamaño del tumor en pacientes pediátricos con DHC y PitNET no

funcional detectado incidentalmente, que reciben HCrh y comparar estos hallazgos con un grupo control de pacientes con PitNET que no recibieron HCrh.

Conocer el impacto potencial del tratamiento con HCrh sobre el crecimiento del PitNET es esencial para la toma de decisiones clínicas informadas y las estrategias de seguimiento a largo plazo.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño del estudio y selección de participantes

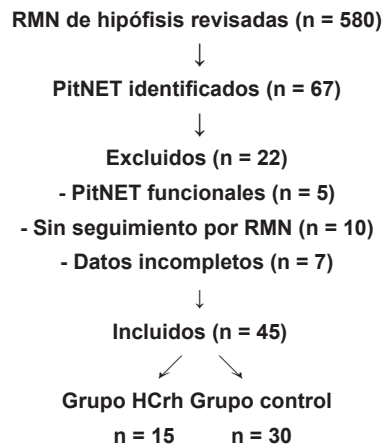
Estudio unicéntrico, retrospectivo, en una cohorte de 15 pacientes pediátricos con diagnóstico de DHC y PitNET, todos tratados con HCrh. El grupo control fue de 30 pacientes con PitNET sin DHC que no recibieron tratamiento con HCrh. Todos los pacientes fueron controlados en el Departamento de Endocrinología Pediátrica, del Akdeniz University Hospital, entre enero de 2022 y enero de 2025. El grupo control consistió en pacientes que concurren para su evaluación por diversas indicaciones clínicas como pubertad precoz, cefalea, hipotiroidismo central y baja estatura, en quienes se detectó un PitNET en los estudios por imágenes del sistema nervioso central. El flujograma de selección de pacientes, criterios de exclusión y cohorte final analizada se muestran en la *Figura 1*.

Diagnóstico y tratamiento de los participantes

La DHC se diagnosticó según criterios auxiológicos (estatura, puntaje Z <-2 y velocidad de crecimiento, puntaje Z <-1) y por una respuesta insuficiente a al menos dos pruebas de estimulación de la HC, específicamente a L-dopa y a clonidina, con un pico de HC inferior a 10 ng/ml.^{2,14}

Excepto en un paciente, el tratamiento con HCrh se administró como inyecciones subcutáneas de una dosis de 20 a 35 $\mu\text{g/kg}$ cada día. El tratamiento semanal con HCrh se administró con una dosis de 0,55 mg/kg por semana. Durante el periodo de tratamiento, los niveles de IGF-I oscilaron entre +1 puntaje Z y +2 puntajes Z.

Todos los pacientes tuvieron una RMN antes de comenzar el tratamiento con HCrh. Estos estudios se hicieron con un escáner de 1,5 T con un protocolo específico para la hipófisis, con contraste. Las dimensiones del tumor se evaluaron midiendo la máxima longitud y ancho

FIGURA 1. Flujograma de selección de pacientes y formación del grupo control

en exámenes por RMN seriados que fueron revisados por neurorradiólogos experimentados como parte de la práctica clínica habitual. Las imágenes de RMN se evaluaron al comienzo y a los 6, 13, 18, 24 y 36 meses cuando estaban disponibles y se analizaron los cambios en las dimensiones del tumor.

Todos los pacientes, excepto uno, tenían PitNET de <10 mm de diámetro. En todos los casos, se midieron los niveles de IGF-I, prolactina, ACTH, cortisol, tiroxina libre (T4 libre) y hormona estimulante de la tiroides, así como otras funciones de la hipófisis anterior. Los pacientes con evidencia bioquímica o clínica de hipersecreción hormonal se excluyeron del estudio.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentaron como frecuencias (n) y porcentajes. Las variables continuas, como media $\pm$ desviación estándar (DE), puntaje Z o mediana y rango intercuartílico cuando correspondía. La normalidad se evaluó con la prueba de Shapiro-Wik. Dado que los datos sobre el tamaño del tumor no tenían una distribución normal se presentaron como mediana y rango intercuartílico. Las comparaciones entre grupos se hicieron con la prueba U de Mann-Whitney y las comparaciones dentro de los grupos, con la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Los efectos longitudinales del tratamiento con la HCrh y el tiempo, sobre el ancho y la longitud del PitNET se evaluaron con modelos de efectos lineales mixtos, tomando como efectos fijos el grupo en tratamiento y el tiempo, y las intercepciones aleatorias específicas

de cada sujeto como efectos aleatorios. Se especificó una estructura de covarianza diagonal para la varianza residual. Los resultados de los modelos de efectos mixtos se reportaron como coeficientes β con un intervalo de confianza del 95 % (IC95%). Los análisis estadísticos se realizaron con el programa *IBM SPSS Statistics version 23.0* (IBM Corp., Armonk, NY, USA), y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Akdeniz University (Aprobación No: TBAEK-5/ 1-02-2025). El estudio se condujo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las guías éticas para la investigación médica y en salud que incluyen personas.

RESULTADOS

La media de la edad en el momento del diagnóstico fue de $12,46 \pm 4,17$ años en el grupo tratado con HCrh y de $13,06 \pm 3,07$ años en el grupo control, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,802$) (Tabla 1). Hubo diferencias importantes en los puntajes Z en el peso corporal (PC), la estatura y el índice de masa corporal (IMC) entre los pacientes en tratamiento con HCrh y los que no lo recibieron. No se observaron diferencias entre los grupos en otros parámetros de laboratorio (Tabla 1). De los 15 pacientes de este grupo, 9 fueron mujeres y 6 varones. Entre los pacientes tratados, uno tenía el diagnóstico de disgenesia gonadal y otro de síndrome de Turner. Tres individuos tenían

TABLA 1. Laboratorio y características clínicas de pacientes con tumores hipofisarios neuroendocrinos antes del tratamiento con hormona de crecimiento y del grupo control no tratado

Variables	Grupo tratado con HCrh N = 15	Grupo control N = 30	Valor de P
Sexo (F/M)	9/6	25/5	0,37
Edad (años)	12,46 ± 4,17	13,06 ± 3,07	0,802
Peso (kg)	-1,72 ± 1,18 ±	0,40 ± 1,20	<0,01
Estatura (cm)	-1,51 ± 1,60	0,45 ± 1,26	<0,01
IMC (kg/m ²)	-0,63 ± 1,22	0,37 ± 1,11	0,03
ACTH (7,2-63,3 ng/L)	26,49 ± 18,5	19,14 ± 9,55	0,052
Cortisol (4,82-19,5 ug/dl)	10,74 ± 4,07	9,30 ± 3,08	0,511
Prolactina (4,04-15,2 µg/L)	5,85 ± 3,46	14,97 ± 23,45	0,270
TSH (0,7-5,97 mUI/L)	2,13 ± 1,44	1,91 ± 0,81	0,133
T ₄ libre (0,96-1,77 ng/dl)	1,20 ± 0,16	1,30 ± 0,16	0,868
LH (UI/L)	7,48 ± 9,84	5,88 ± 14,75	0,977
FSH (UI/L)	4,53 ± 3,8	4,38 ± 3,66	0,837

Los datos se presentan como media ± desviación estándar (DE). Las comparaciones entre grupos se hicieron con la prueba t de Mann-Whitney.

HCrh: hormona de crecimiento recombinante humana; F: femenino; M: masculino; IMC: índice de masa corporal; ACTH: hormona adrenocorticotrópica; TSH: hormona estimulante de la tiroides; T₄ libre: tiroxina libre; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona folículo estimulante.

TABLA 2. Comparación longitudinal del tamaño de tumores hipofisarios neuroendocrinos en pacientes tratados con hormona de crecimiento recombinante humana en relación al momento del diagnóstico del tumor

Momento	Ancho del tumor mediana (RIC) mm	Longitud del tumor mediana (RIC) mm	Valor de P
Diagnóstico	1,0 (1,0-2,8)	3,5 (2,5-4,5)	-
6 meses	3,0 (2,0-3,5)	4,5 (3,5-5,5)	0,686
12 meses	1,0 (1,0-3,5)	3,5 (2,0-4,5)	1,000
18 meses	1,0 (1,0-2,0)	3,0 (1,0-3,5)	0,655
24 meses	1,0 (1,0-2,0)	3,0 (1,5-3,5)	0,180
36 meses	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,5)	0,317

Los datos se presentan como medianas y rango intercuartílico (RIC). Las comparaciones entre el momento del diagnóstico y los controles de seguimiento (6, 12, 18, 24, y 36 meses) se realizaron con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

déficit múltiple de hormonas hipofisarias: uno con deficiencia de HC y hormona adrenocorticotrópica (TSH), otro con deficiencias de HC, TSH y gonadotropina y otro con deficiencia de HC y gonadotropina. Los otros 12 pacientes solo tenían DHC aislada.

No se observaron cambios importantes en las dimensiones de los PitNET durante el seguimiento del grupo tratado (Tabla 2). Un paciente requirió escisión quirúrgica del PitNET por detectarse crecimiento progresivo durante el seguimiento con imágenes. Un paciente de 13 años con 3 años de antecedentes de baja estatura inició tratamiento diario con HCrh. El PitNET se detectó antes de iniciar el tratamiento. Se decidió la escisión quirúrgica del tumor por el crecimiento más allá de los 10 mm. Se suspendió el tratamiento con HCrh cuando el paciente

alcanzó una estatura final de 167 cm. Después de los 18 años, el paciente continuó su seguimiento con un endocrinólogo de adultos.

En el grupo control, las imágenes hipofisarias se realizaron por diversas indicaciones clínicas: pubertad precoz central (n = 18), cefalea (n = 6), hipotiroidismo central (n = 3) y baja estatura (n = 3). Este grupo incluyó 25 mujeres y 5 varones. En forma similar, no hubo cambios significativos en las dimensiones de los PitNET a través del seguimiento (Tabla 3). No se observó agrandamiento de ningún PitNET en los pacientes de este grupo durante el seguimiento.

Los efectos del tratamiento con HCrh y el tiempo sobre las dimensiones de los PitNET se evaluaron mediante un modelo lineal de efectos mixtos. No se observaron efectos importantes del tratamiento con HCrh ($\beta = -0,307$, IC95%: -1,350 a 0,736,

TABLA 3. Comparación longitudinal del tamaño de tumores hipofisarios neuroendocrinos en pacientes de control no tratados en relación con el momento del diagnóstico

Momento	Ancho del adenoma mediana (RIC) mm	Longitud del adenoma mediana (RIC) mm	Valor de P
Diagnóstico	1,0 (1,0-3,0)	2,0 (2,0-6,0)	-
6 meses	1,0 (1,0-3,0)	3,0 (2,0-6,0)	0,213
12 meses	1,0 (1,0-3,0)	3,25 (2,0-6,0)	0,074
18 meses	1,5 (1,0-3,0)	3,5 (2,0-4,0)	0,463
24 meses	1,0 (1,0-3,0)	3,75 (2,0-5,0)	0,285
36 meses	1,0 (1,0-3,0)	3,0 (2,0-4,0)	0,213

Los datos se presentan como medianas y rango intercuartílico (RIC). Las comparaciones entre el momento del diagnóstico y los controles de seguimiento (6, 12, 18, 24 y 36 meses) se realizaron con la prueba de rango con signos de Wilcoxon.

$p = 0,562$) o el tiempo ($F[5,196] = 0,897$, $p = 0,484$) sobre el ancho de los PitNET. Para la longitud del PitNET, el modelo global fue significativo ($F[6,196] = 3,857$, $p = 0,001$), con un efecto importante del tiempo ($F[5,196] = 4,481$, $p = 0,001$), mientras que el tratamiento con HCrh no se asoció con cambios en la longitud ($\beta = -0,542$, IC95%: $-1,747$ a $0,664$, $p = 0,377$). Aunque se observaron leves variaciones en el tiempo en la longitud, no estuvieron relacionadas con el tratamiento con HCrh y no fueron indicativas de progresión importante del tumor.

DISCUSIÓN

Se evaluaron los cambios longitudinales en PitNET no funcionales de pacientes pediátricos tratados con HCrh y se compararon con controles no tratados. No se observaron diferencias significativas en la progresión del tumor entre ambos grupos. Aunque la longitud de los PitNET mostró alguna variación, estos cambios no estuvieron relacionados con la exposición a la HCrh ni fueron clínicamente importantes. En general, el tratamiento con HCrh no pareció afectar en forma adversa el curso radiológico de los PitNET no funcionales durante la infancia.

El impacto potencial del tratamiento con HCrh sobre el crecimiento de los PitNET ha sido por mucho tiempo una preocupación debido a las propiedades mitogénicas y antiapoptóticas de la HC y su mediador, el IGF-I. Sin embargo, la mayoría de los datos referidos a este tema, se originan en poblaciones adultas y la evidencia en pacientes pediátricos permanece limitada. Nuestros hallazgos aportan a esta evidencia limitada y sugieren que el tratamiento con HCrh no parece estar asociado con progresión clínicamente importante de los PitNET.

Derick et al., mostraron que los PitNET son frecuentes en casos de DHC durante la infancia. En el estudio, el hecho que la mayoría de los PitNET

sean pequeños (<1 cm), su localización típica y la ausencia de cambios visuales sugieren que estas lesiones pueden no representar un claro factor etiológico de la DHC.⁷

Un metaanálisis que combinó datos epidemiológicos, posmortem y estudios radiológicos, estimó la prevalencia de PitNET en aproximadamente el 16,7 % de la población general.¹⁵ En poblaciones adultas la prevalencia reportada de PitNET oscila entre el 10 % y el 33,3 %, mientras que Hirsch et al., identificaron PitNET en el 29 % de casos pediátricos.^{16,17} La frecuencia de PitNET en individuos diagnosticados con DHC varía considerablemente entre los estudios. Derrick et al., reportaron una prevalencia del 20,3 % en una cohorte de 261 pacientes con DHC.⁷ En cambio, los datos de la Base Internacional de Crecimiento de Pfizer (KIGS por las siglas en inglés), que comprenden más de 15 000 pacientes con DHC, mostraron una prevalencia mucho menor, del 0,5 %.⁶ Acompañando estos hallazgos de Derrick et al., un estudio unicéntrico realizado en Turquía identificó un 18,3 % de PitNET en 87 pacientes pediátricos con DHC, lo que indica una relativa alta prevalencia en este subgrupo.^{7,18} Luego de la detección de un PitNET es imperativo evaluar el estado funcional de la lesión porque esto tiene implicancias directas en el manejo clínico. La evaluación hormonal (IGF-I, prolactina, ACTH, cortisol, T4 libre, TSH) es esencial en los casos de PitNET.

La HC ejerce su efecto directamente al unirse a su receptor específico e indirectamente al estimular la producción de IGF-I. Los niveles aumentados de IGF-I promueven la proliferación celular e inhiben la apoptosis, contribuyen al crecimiento y la regeneración tisular. Estas propiedades mitogénicas y antiapoptóticas han sido implicadas en la potencial modulación de la progresión del tumor. La acción dual de la HC al estimular la proliferación celular

y suprimir la apoptosis a través del IGF-I ha traído preocupaciones lógicas en cuanto a su rol potencial en promover el crecimiento y la progresión del tumor.¹⁹⁻²²

Por los efectos potenciales mitogénicos y antiapoptóticos de la HC, los estudios que evalúan la seguridad a largo término son limitados y la mayoría realizados en poblaciones adultas. Estudios que evalúen específicamente el efecto del tratamiento con HCrh en pacientes con PitNET no han mostrado un aumento importante del crecimiento del tumor o de los índices de recurrencia.²⁰⁻²³

Derrick et al., evaluaron imágenes del sistema nervioso central en una cohorte de 346 pacientes con baja estatura y en 195 pacientes con diagnóstico de pubertad precoz. La prevalencia de PitNET fue similarmente alta en ambos grupos, sin diferencias significativas por género ($p = 0,46$).⁷ Es de notar que ninguno de los PitNET mostró crecimiento, incluso entre pacientes tratados con HCrh. Sin embargo, el estudio no incluyó un grupo control de pacientes sin tratamiento con HCrh, limitando la posibilidad de evaluar relaciones causales. En consistencia con estos hallazgos, los pacientes tratados con HCrh y los controles no tratados mostraron una evolución longitudinal radiológica similar sin evidencia de aumento en la progresión del PitNET en relación con el tratamiento con HCrh.

En otro estudio unicéntrico efectuado en Turquía, los PitNET se detectaron en el 18,3 % de los niños con DHC. No se observaron diferencias significativas en el tamaño del PitNET entre los pacientes que recibieron o no tratamiento.¹⁸ En consistencia con estos hallazgos, nuestro estudio tampoco encontró diferencias en el tamaño de los PitNET entre pacientes tratados y no tratados con HCrh durante un periodo de seguimiento de 36 meses (a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses).

Las investigaciones que evaluaron la asociación entre el tratamiento con HCrh y el riesgo de recurrencia de tumores malignos o el desarrollo de neoplasias secundarias se ha focalizado mucho en supervivientes de cáncer infantil que recibieron tratamiento con HCrh.²⁴⁻²⁶ Mientras que algunos estudios reportaron un leve aumento en el riesgo de desarrollar tumores secundarios, la mayoría de la literatura disponible indica que no hay asociación significativa entre el tratamiento con HCrh y el aumento del riesgo de malignización o recurrencia de un tumor.²⁷⁻³⁰ En nuestro estudio, no se detectaron neoplasias secundarias en los pacientes.

Buchfelder et al., en un estudio retrospectivo de casos y controles, en pacientes tratados quirúrgicamente por PitNET, no encontraron diferencias significativas en el crecimiento de los tumores entre aquellos tratados y no tratados con HCrh.³¹ En forma similar, Arnold et al., analizaron 130 pacientes con tratamiento quirúrgico por PitNET, de los cuales 23 recibieron tratamiento con HCrh; se observó que en el 35 % de los pacientes tratados y en el 36 % de los no tratados hubo progresión del tumor; concluyeron que el tratamiento con HCrh no contribuyó a dicha progresión.³² Además, un metaanálisis en pacientes adultos informó que aproximadamente el 10 % de los PitNET pueden crecer espontáneamente al margen del tratamiento.¹⁷

Un hallazgo importante fue la variación significativa en el tiempo, de la longitud del PitNET detectada por el modelo de efectos mixtos a pesar de la ausencia de cualquier efecto por el tratamiento con HCrh. Esto sugiere que pequeñas fluctuaciones en la longitud del tumor pueden ocurrir en forma independiente de la exposición a la HCrh y no necesariamente indican una progresión clínica importante del tumor. No se observaron diferencias significativas en estos cambios entre ambos grupos.

Debemos reconocer algunas limitaciones. El diseño retrospectivo unicéntrico y el tamaño muestral relativamente reducido puede haber limitado el poder estadístico. Además, las diferencias en las características basales y la naturaleza heterogénea del grupo control pueden introducir una confusión residual. Dado que la mayoría de las lesiones eran de pequeño tamaño, las variaciones menores en la longitud deben ser interpretadas con precaución porque pueden reflejar en forma parcial la variabilidad en las mediciones en lugar de un verdadero crecimiento biológico de tumor. A pesar de estas limitaciones, no se observó evidencia del aumento en la progresión de los PitNET en pacientes tratados con HCrh durante un periodo de seguimiento de 36 meses. Se requieren estudios prospectivos con tamaño muestral mayor para confirmar estos hallazgos.

CONCLUSIÓN

Los PitNET son infrecuentes en la infancia. En esta cohorte de niños con PitNET no funcionales hallados incidentalmente, el tratamiento con HCrh no se asoció con progresión clínicamente importante del tumor durante un periodo de seguimiento radiológico de 36 meses. La evolución radiológica fue comparable entre los pacientes tratados y no tratados. Se requieren

estudios prospectivos con un mayor número de casos para confirmar estos hallazgos y además clarificar la seguridad a largo plazo del tratamiento con HCrh en esta población. ■

REFERENCIAS

- Miller BS, Kelepouris N, Tenenbaum H, Di Carlo S, Backeljauw P. Pediatric growth hormone deficiency: Understanding the patient and caregiver perspectives. *Growth Horm IGF Res.* 2024;76:101592. doi:10.1016/j.ghir.2024.101592.
- Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3990-3. doi:10.1210/jcem.85.11.6984.
- Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS, Bergada I, Rogol AD. Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocr Connect.* 2023;12(7):e220504. doi:10.1530/EC-22-0504.
- Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-97. doi:10.1159/000452150.
- Halas JG, Grimberg A. Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and idiopathic short stature: defining, distinguishing, and deciding. *Minerva Pediatr.* 2020;72(3):206-25. doi:10.23736/S0026-4946.20.05821-1.
- Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Häggström M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database). *Eur J Endocrinol.* 2013;168(2):211-7. doi:10.1530/EJE-12-0801.
- Derrick KM, Gomes WA, Gensure RC. Incidence and Outcomes of Pituitary Microadenomas in Children with Short Stature/Growth Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(3):151-60. doi:10.1159/000489456.
- Espay AJ, Azzarelli B, Williams LS, Bodensteiner JB. Recurrence in pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J Child Neurol.* 2001;16(5):364-7. doi:10.1177/088307380101600510.
- Kane LA, Leinung MC, Scheithauer BW, Bergstrahl EJ, Laws ER Jr, Groover RV, et al. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(4):1135-40. doi:10.1210/jcem.79.4.7525627.
- Mindermann T, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 1995;36(2):259-69. doi:10.1227/00006123-199502000-00004.
- Partington MD, Davis DH, Laws ER Jr, Scheithauer BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Results of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 1994;80(2):209-16. doi:10.3171/jns.1994.80.2.0209.
- Renahan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet.* 2004;363(9418):1346-53. doi:10.1016/S0140-6736(04)16044-3.
- AlJurayyan RNA, AlJurayyan NAM, Omer HG, Alissa SDA, AlOtaibi HMN, AlKhalifah RAH, et al. Pituitary imaging in 129 children with growth hormone deficiency: A spectrum of findings. *Sudan J Paediatr.* 2017;17(1):30-5.
- Donbaloğlu Z, Singin B, Acar S, Bedel A, Barsal Çetiner E, Aydın Behram B, et al. Evaluation of the growth response of children with growth hormone deficiency according to the peak growth hormone levels in provocation tests. *Arch Pediatr.* 2023;30(8):573-9. doi:10.1016/j.arcped.2023.08.005.
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer.* 2004;101(3):613-9. doi:10.1002/cncr.20412.
- Hirsch W, Zumkeller W, Teichler H, Jassoy A, Schlüter A, Langer T. Microadenomas of the pituitary gland in children with and without hypophyseal dysfunction in magnetic resonance imaging. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(2):157-62. doi:10.1515/jpem.2002.15.2.157.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377-82. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x.
- Çelebi Bitkin E, Kara C, Karaman S, Başaranoğlu M, Yokuş A, Tuncer O. Does Growth Hormone Therapy Enlarge Pituitary Adenomas? *Med J Bakirkoy.* 2022;18(3):336-40. doi:10.4274/BMJ.galenos.2022.2022.5-8.
- Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(7):620-5. doi:10.1093/jnci/91.7.620.
- Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(1):67-72. doi:10.1530/eje.0.1510067.
- Bolier M, van der Lelij AJ, Janssens GO, van den Heuvel-Eibrink MM, Neggers SJCM. Long-term safety of growth hormone replacement therapy in survivors of cancer and tumors of the pituitary region. *Endocr Relat Cancer.* 2023;30(7):e230026. doi:10.1530/ERC-23-0026.
- Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: update of diagnosis, treatment and molecular genetics. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(4):563-74. doi:10.1586/14737175.8.4.563.
- Olsson DS, Buchfelder M, Schlaffer S, Bengtsson BA, Jakobsson KE, Johannsson G, et al. Comparing progression of non-functioning pituitary adenomas in hypopituitarism patients with and without long-term GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(5):663-9. doi:10.1530/EJE-09-0572.
- Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, Stavrou T, Kun L, Wisoff J, et al. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):480-7. doi:10.1200/JCO.2001.19.2.480.
- Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3136-41. doi:10.1210/jcem.87.7.8606.
- Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3494-8. doi:10.1210/jc.2006-0656.
- Chung TT, Drake WM, Evanson J, Walker D, Plowman PN, Chew SL, et al. Tumour surveillance imaging in patients with extrapituitary tumours receiving growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(3):274-9.

- doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02338.x.
28. Frajese G, Drake WM, Loureiro RA, Evanson J, Coyte D, Wood DF, et al. Hypothalamo-pituitary surveillance imaging in hypopituitary patients receiving long-term GH replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5172-5. doi:10.1210/jcem.86.11.8018.
 29. Hatrick AG, Boghalo P, Bingham JB, Ayres AB, Sonksen PH, Russell-Jones DL. Does GH replacement therapy in adult GH-deficient patients result in recurrence or increase in size of pituitary tumours? *Eur J Endocrinol.* 2002;146(6):807-11. doi:10.1530/eje.0.1460807.
 30. Jostel A, Mukherjee A, Hulse PA, Shalet SM. Adult growth hormone replacement therapy and neuroimaging surveillance in brain tumour survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(6):698-705. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02282.x.
 31. Buchfelder M, Kann PH, Wüster C, Tuschy U, Saller B, Brabant G, et al. Influence of GH substitution therapy in deficient adults on the recurrence rate of hormonally inactive pituitary adenomas: a case control study. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(2):149-56. doi:10.1530/EJE-07-0164.
 32. Arnold JR, Arnold DF, Marland A, Karavitaki N, Wass JA. GH replacement in patients with non-functioning pituitary adenoma (NFA) treated solely by surgery is not associated with increased risk of tumour recurrence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(3):435-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03391.x.