

TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO PRE Y POST TRASPLANTE RENAL

TITANIA PASQUALINI, JORGE FERRARIS

Sección Endocrinología, Crecimiento y Desarrollo, y Sección Nefrología, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano, Buenos Aires

Resumen El tratamiento con hormona de crecimiento (HC) puede mejorar la talla de los niños con enfermedad renal. Estudiamos 2 grupos de niños con talla menor de 1.8 SDS y/o velocidad de crecimiento (VC) menor de percentilo 3: 1) 6 pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en diálisis, con 12.2 ± 4.4 años ($x \pm ds$), con edad ósea de 6.8 ± 3.3 años, 3 con desarrollo Tanner I y 3 Tanner II; y 2) 6 niños trasplantados, con 15.5 ± 2.5 años, con edad ósea de 10.0 ± 2.3 años, desarrollo Tanner II-IV. En el primer año de HC la dosis de metilprednisona (MP) fue de 0.16 ± 0.04 mg/kg/día. 1) En los niños con ERT, el tratamiento con HC duró entre 1 y 3.5 años. El SDS de talla y la VC ($x \pm ds$) fueron: pre HC -3.8 ± 0.6 SDS y 2.6 ± 1.4 cm/a; a 1 año ($n = 6$) -3.9 ± 0.4 SDS y 5.1 ± 3.2 cm/a; a 2 años ($n = 5$) -4.2 ± 0.5 SDS y 3.1 ± 0.7 cm/a; a 3 años ($n = 4$) -4.1 ± 0.7 SDS y 3.3 ± 1.5 cm/a. El SDS de talla y la VC no se modificaron en forma significativa. 2) En los pacientes trasplantados el tratamiento con HC duró entre 1 y 2 años. El SDS de talla y la VC fueron: pre HC -3.0 ± 1.9 SDS y 3 ± 1 cm/a; a 1 año -2.5 ± 1.5 SDS ($p < 0.05$, test de t apareado) y 6.9 ± 2.3 cm/a ($p < 0.01$). Al año de tratamiento con HC, el SDS de talla y la VC aumentaron; el clearance de creatinina no se modificó; se halló correlación entre SDS de talla y creatinina sérica $r = -0.81$, clearance de creatinina y VC $r = 0.92$, dosis de MP y VC $r = -0.85$. Cinco de los 6 pacientes alcanzaron su talla adulta de -2.8 ± 1.3 SDS, disminuida con respecto a su talla genética de -0.3 ± 0.7 SDS ($p < 0.005$). Conclusión: en los pacientes con ERT el tratamiento con HC no modificó en forma significativa ni el SDS de talla ni la VC. En los pacientes puberales trasplantados el tratamiento con HC mejoró el SDS de talla y la VC al año de tratamiento, sin deteriorar la función renal; la talla final permaneció disminuida en relación a la talla esperada. Períodos más prolongados de tratamiento son necesarios para evaluar si el tratamiento con HC puede mejorar la talla adulta final post trasplante.

Abstract *Growth hormone treatment before and after renal transplantation.* Children with chronic renal disease may improve height with growth hormone (GH) treatment. We studied 2 groups of children with height below 1.8 SDS and/or height velocity (HV) below the 3rd centile: 1) 6 patients with end stage renal disease (ESRD) on dialysis, aged 12.2 ± 4.4 years ($x \pm sd$), with bone age of 6.8 ± 3.3 years, 3 with Tanner stage I and 3 Tanner II; and 2) 6 children with functioning renal transplants, aged 15.5 ± 2.5 years, with bone age 10.0 ± 2.3 years, Tanner II-IV. Maintenance dosage of orally administered methylprednisone (MP) was 0.16 ± 0.04 mg/kg/day. 1) Children with ESRD received GH during 1 to 3.5 years. Height SDS and HV ($x \pm sd$) were: pre GH -3.8 ± 0.6 SDS and 2.6 ± 1.4 cm/y; at 1 year of GH therapy ($n = 6$) -3.9 ± 0.4 SDS and 5.1 ± 3.2 cm/y; at 2 years ($n = 5$) -4.2 ± 0.5 SDS and 3.1 ± 0.7 cm/y; at 3 years ($n = 4$) -4.1 ± 0.7 SDS and 3.3 ± 1.5 cm/y. Height SDS and HV did not change significantly. 2) Transplanted patients received GH during 1 to 2 years. Height SDS and HV were: pre GH -3.0 ± 1.9 SDS and 3 ± 1 cm/y; at 1 year -2.5 ± 1.5 SDS ($p < 0.05$) (t paired test) and 6.9 ± 2.3 cm/y ($p < 0.01$). Height SDS and HV increased; creatinine clearance remained stable; there was correlation between height SDS and serum creatinine $r = -0.81$, creatinine clearance and HV $r = 0.92$, MP dose and HV $r = -0.85$. Five of 6 patients reached adult height of -2.8 ± 1.3 SDS, below their target height of -0.3 ± 0.7 SDS ($p < 0.005$). Conclusion: In patients with ESRD, GH therapy did not improve significantly height SDS and HV. In pubertal transplanted patients height SDS and HV improved and renal function remained stable; final height remained below expected genetic height. Prolonged periods of GH therapy are necessary to evaluate if final height can be improved with GH.

Key words: growth hormone, renal transplant

La talla adulta final de los pacientes con enfermedad renal que recibieron un trasplante (TX) antes de los 15 años de edad es menor que el tercer percentilo de talla

(más de 1.8 SDS por debajo de la media) en el 62% de los varones y el 41% de las mujeres¹. El estudio de "The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study" (NAPRTCS) informó una talla media de -2.2 SDS en 2 819 niños al momento del TX, pudiendo observarse mejoría de talla en el primer año post TX sobre todo en los niños menores de 6 años². Sin embargo, la recuperación del crecimiento, en general, no es prolongada ni total y a lo largo de los años post TX el deterioro del

Recibido: 26-XI-1997

Aceptado: 8-III-1998

Dirección postal: Dra. Titania Pasqualini, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano, Gascón 450, 1181 Buenos Aires, Argentina
Fax: 54-1-958-4093; e-mail: tpasqualin@intramed.net.ar

SDS de talla llega a ser de 0.5 SDS por año, teniendo esto relación con el grado de disfunción del órgano trasplantado³.

La etiología del retardo de crecimiento en la enfermedad renal es multifactorial. La edad del comienzo de la insuficiencia renal, la acidosis, el insuficiente aporte calórico y la osteodistrofia renal son factores contribuyentes. Por otro lado, trastornos en el eje hormona de crecimiento-somatomedina-C (HC-IGF-I) han sido demostrados. Pre TX existe resistencia a la acción de la HC; aunque los niveles de HC pueden estar elevados⁴⁻⁶; los niveles del receptor de HC se hallan disminuidos⁷⁻¹¹; a su vez, la secreción de IGF-I es normal o baja acompañada de niveles elevados de varias proteínas ligadoras de IGF-I¹²⁻¹⁵; esto último conduce a la disminución de los niveles de IGF-I biodisponible. Post TX la función del órgano trasplantado puede estar parcialmente alterada, agregándose además el efecto de los esteroides. Un mecanismo por el cual los esteroides inhiben el crecimiento es la disminución de la secreción de HC¹⁶. El tratamiento con hormona de crecimiento (HC) puede mejorar la talla de los niños con enfermedad renal¹⁷⁻²⁶. La HC parece actuar mejorando la eficiencia de la utilización del alimento y elevando los niveles séricos de IGF-I, aumentando así su biodisponibilidad.

Nuestro objetivo fue evaluar la respuesta del crecimiento al tratamiento con HC en pacientes en diálisis y post trasplante renal.

Pacientes y métodos

Se estudiaron dos grupos de pacientes con talla menor de -1.8 SDS y/o velocidad de crecimiento menor de percentilo 3: Grupo 1) 6 pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD), después de 2.4 ± 2.2 ($x \pm ds$) años en diálisis (1 en diálisis peritoneal continua y 5 en hemodiálisis 3 veces por semana) y Grupo 2) 6 pacientes trasplantados 4.7 ± 4.1 años antes de este estudio, cuyas características clínicas se observan en la Tabla 1.

Cinco de los 6 pacientes post trasplante alcanzaron su talla adulta final; ésta se comparó con la talla final de 8 pacien-

tes trasplantados sin tratamiento con HC, que reunían las siguientes semejanzas: edad media al trasplante de 11.7 ± 3.0 años (rango 6.1 a 14.6 años) vs grupo 2) tratado con HC 11.7 ± 3.9 años (rango 5.5 a 15.6 años); niveles de creatinina sérica al alcanzar la talla adulta de 1.4 ± 0.4 (rango 0.9 a 2.2) vs grupo 2) 1.9 ± 0.8 (rango 1.0 a 3.0) mg/dl; dosis de metilprednisona al alcanzar la talla adulta de 0.15 ± 0.03 (rango 0.11 a 0.17) vs grupo 2) 0.18 ± 0.05 (rango 0.12 a 0.23) mg/kg/día (Tabla 2).

Administración de hormona de crecimiento

Los 12 pacientes de ambos grupos 1) y 2) recibieron HC a una dosis de una unidad por kg/semana en inyección subcutánea en forma diaria o 6 veces por semana. La duración del tratamiento varió entre 1 a 3.5 años en los pacientes en diálisis y fue de 1 año en los trasplantados, excepto 1 paciente que recibió 2 años. (Tablas 3, 4 y Fig. 1).

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano. Se obtuvo consentimiento escrito de los padres.

Mediciones antropométricas

El peso y talla fueron siempre obtenidos por el mismo investigador. Todas las mediciones se compararon con las Tablas Nacionales de Lejarraga y Orfila²⁶. Se calculó el SDS de talla mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{talla observada}) - (\text{talla al percentilo 50 de igual edad cronológica y sexo})}{\text{DS de la media de talla correspondiente a esa edad}}$$

TABLA 2.- Comparación de edad al trasplante, creatinina, talla adulta, cambio de SDS de talla post trasplante, dosis de metilprednisona al alcanzar talla final en pacientes trasplantados renales, tratados con HC versus no tratados

Paciente	Edad al TX años	Creatinina a talla adulta mg/dl	Talla adulta SDS	Cambio de SDS post TX	MP* mg/kg/d
Pacientes con HC					
NiG	5.5	3.0	-5.1	-1.5	0.21
YB	11.1	2.1	-2.6	-2.6	0.23
FS	11.6	1.4	-1.7	-0.2	0.14
DS	14.6	1.0	-2.2	+1.9	0.12
LG	15.6	1.8	-2.6	+0.6	0.18
Media	11.7	1.9	-2.8	-0.4	0.18
DS	3.9	0.8	1.3	1.7	0.05
Pacientes sin HC					
FC	6.1	1.3	-1.6	-0.1	0.12
CA	8.5	0.9	-2.4	-0.8	0.11
BV	11.8	1.2	-2.2	-1.9	0.16
SA	12.2	2.2	-3.2	+0.2	0.16
JP	13.0	1.9	-1.7	-0.5	0.17
DP	13.7	1.1	-2.2	+0.7	0.11
DM	14.2	1.4	-2.2	+0.9	0.17
RS	14.6	1.5	-3.2	-0.2	0.16
Media	11.7	1.4	-2.3	-0.2	0.15
DS	3.0	0.4	0.6	0.9	0.03

TABLA 1.- Pacientes. Características clínicas

	En diálisis	Post TX
Pacientes (n)	6	6
Sexo V/M	4/2	6/0
Edad cronológica (años)*	12.2 ± 4.4	15.5 ± 2.5
Edad ósea (años)*	6.8 ± 3.3	10.0 ± 2.3
Tanner I/II/III-IV	3/3/0	0/1/5
Talla (SDS)*	-3.8 ± 0.6	-3.0 ± 1.9
Peso/Talla (%)*	-5.0 ± 6.9	20.0 ± 19.0
Velocidad de crecimiento (cm/a)*	2.6 ± 1.4	3.1 ± 1.0

* media \pm DS

TABLA 3.- Edad y estadio de Tanner al inicio del tratamiento y evolución de la velocidad de crecimiento (VC) post tratamiento con HC en pacientes en diálisis post TX

	Edad al tratamiento (años)	Estadio de Tanner	Velocidad de crecimiento (cm/año)				
			Pre HC	1a	2a	3a	3.5a HC
Pacientes en diálisis							
NG	3.6	I	3.6	6.1	3.3	4.8	
FS	12.2	I	4.1	2.6	2.0		
DF	12.0	I	1.2	3.2	3.2	1.4	1.8
NC	15.0	II	1.7	1.6	3.9	3.0	
AM	15.0	II	3.8	9.3	3.2	4.0	
ER	15.1	II	1.0	8.1			
Media			2.6	5.1	3.1	3.3	
DS			1.4	3.2	0.7	1.5	
Pacientes post trasplante							
** YB	12.4	II	2.8	5.5			
NG	12.6	III	3.0	8.5			
FS	15.6	III	4.7	7.3			
DS	16.6	III	2.5	10.6	7.7		
*NiG	17.9	IV	3.9	4.7			
LG	18.1	IV	1.9	4.8			
Media			3.1	6.9			
DS			1.0	2.3			
p <			0.01				

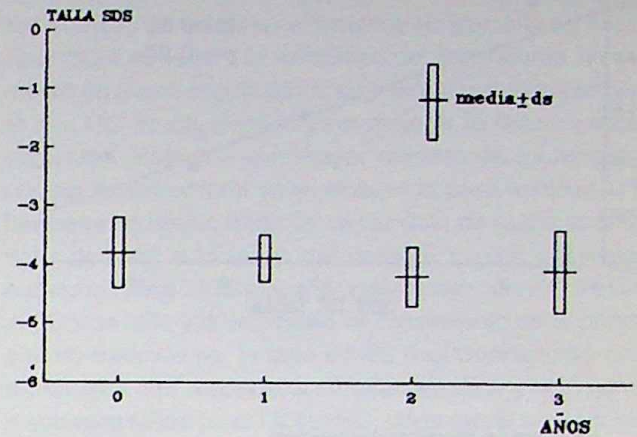
* Linfoma 1.6 años post comienzo de HC

** Suspende tratamiento inmunosupresor por su cuenta 1.4 años post comienzo de HC

TABLA 4.- Pacientes post TX. Tiempo de tratamiento con HC, dosis de metilprednisona (MP) durante el primer año de tratamiento con HC, niveles de creatinina sérica y clearance de creatinina basales y un año post HC

Paciente	Años de HC	MP mg/kg/día	Creatinina mg/dl		Clearance de creatinina ml/min/m ²	
			Basal	1 año	Basal	1 año
YB	1.3	0.16	1.0	1.1	79	75
NG	1.0	0.17	0.9	0.8	81	97
FS	1.0	0.15	1.2	1.2	69	72
DS	2.0	0.12	0.7	0.7	109	121
NiG	1.0	0.24	2.5	2.8	29	27
LG	1.2	0.23	1.4	1.6	58	53
Media		0.16	1.3	1.4	71	74
DS		0.04	0.6	0.8	26	33

PACIENTES EN DIÁLISIS.



PACIENTES TRASPLANTADOS.

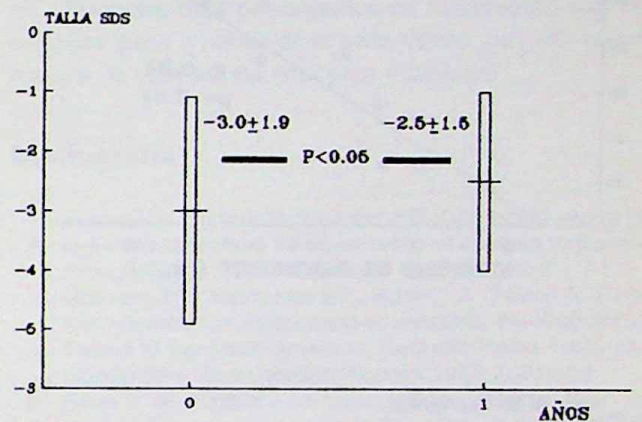


Fig. 1.- Media y desvío standard de SDS de talla antes y después del tratamiento con HC, en pacientes en diálisis (panel superior) y en pacientes trasplantados (panel inferior). Mientras en los pacientes en diálisis el tratamiento prolongado con HC no mejoró el SDS de talla; en los pacientes trasplantados puberales se observó un aumento significativo del SDS de talla 1 año post HC.

La relación peso/talla es el porcentaje en que el peso del paciente excede el percentilo 50 de peso correspondiente a la edad que corresponde al percentilo 50 de la talla del paciente. El desarrollo puberal fue evaluado según los criterios de Marshall y Tanner^{27, 28}. La edad ósea se evaluó por el método de Greulich y Pyle²⁹.

Función renal

Los niveles de creatinina sérica se determinaron por el método del ácido pícrico³⁰. El clearance de creatinina se determinó mediante la fórmula de Schwartz³¹.

Métodos estadísticos

Se evaluó el efecto del tratamiento con HC sobre la talla (SDS) y la velocidad de crecimiento mediante el test de t apareado. Las comparaciones de los pacientes trasplantados tratados versus no tratados con HC se realizaron mediante el test de Student. Las correlaciones se evaluaron por el test de Pearson.

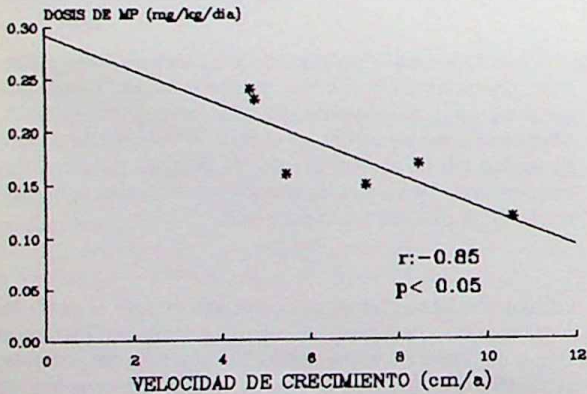
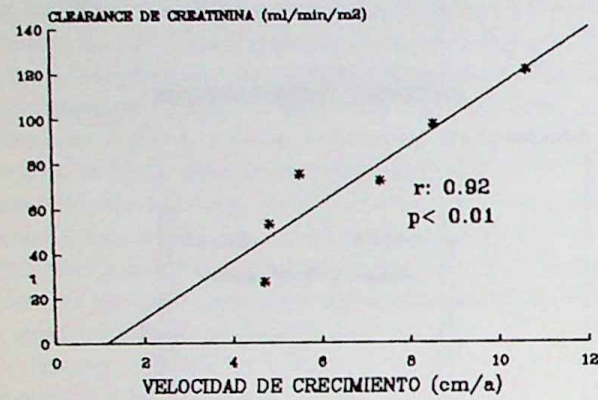
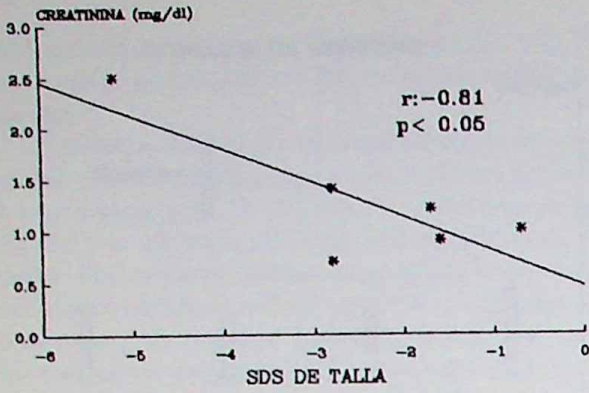


Fig. 2.- Correlación entre SDS de talla y creatinina sérica, clearance de creatinina y velocidad de crecimiento, dosis de metilprednisona y velocidad de crecimiento en pacientes trasplantados tratados con HC.

Resultados

Grupo 1: Pacientes en diálisis

El tratamiento con HC no modificó el SDS de talla (Fig. 1). La velocidad de crecimiento no se modificó en forma significativa, siendo muy heterogénea en el pri-

TALLA ADULTA FINAL VERSUS TALLA GENÉTICA

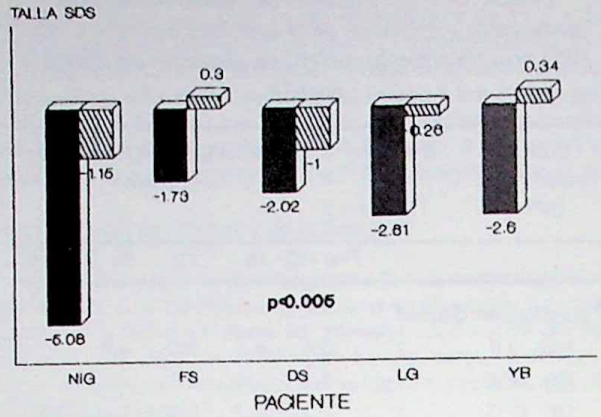


Fig. 3.- Talla adulta final versus talla genética en pacientes trasplantados tratados con HC. La talla adulta final fue significativamente más baja que la talla genética.

mer año de tratamiento y disminuyendo en el segundo y tercer año (Tabla 3).

Grupo 2: Pacientes post trasplante

En la Tabla 4 se observa el tiempo de tratamiento con HC, la dosis de metilprednisona durante el primer año de tratamiento con HC, los niveles de creatinina sérica y el clearance de creatinina basales y un año post HC. La creatinina sérica y el clearance de creatinina no se modificaron.

El SDS de talla aumentó de -3.0 ± 1.9 a -2.5 ± 1.5 ($p < 0.05$, test de t apareado) (Fig. 1); la velocidad de crecimiento aumentó de 3.0 ± 1.0 a 6.9 ± 2.3 cm/año ($p < 0.01$) al año de tratamiento (Tabla 3).

Se halló correlación entre SDS de talla y creatinina sérica $r = -0.81$, clearance de creatinina y velocidad de crecimiento $r = 0.92$, dosis de metilprednisona y velocidad de crecimiento $r = -0.85$ (Fig. 2).

Cinco de los 6 pacientes del grupo 2) alcanzaron su talla adulta de -2.8 ± 1.3 SDS, disminuida con respecto a su talla genética de -0.3 ± 0.7 SDS ($p < 0.005$) (Fig. 3). Ocho pacientes trasplantados a una edad similar a la de estos pacientes no tratados con HC, alcanzaron una talla adulta de -2.3 ± 0.6 SDS ($p = NS$). El cambio de SDS de talla desde el momento del trasplante hasta alcanzar la talla adulta fue de -0.2 ± 0.9 vs -0.4 ± 1.7 en nuestros pacientes con HC ($p = NS$) (Tabla 2).

Discusión

Diversas publicaciones han comunicado que el tratamiento con hormona de crecimiento mejora la media del SDS de talla en 1 DS en el primer año de tratamiento y en 0.5-0.6 DS en el segundo año en los pacientes con

insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador^{17, 18, 20, 21}. En los pacientes con enfermedad renal terminal Tonshoff y col. hallaron un aumento de 0.5 DS al finalizar un año de tratamiento¹⁸. Esta menor respuesta de los niños en diálisis comparada con aquellos en tratamiento conservador podría ser secundario al mayor grado de uremia de los dializados. Nosotros no encontramos mejoría del SDS de talla en nuestros pacientes con enfermedad renal terminal, y aunque la velocidad de crecimiento aumentó durante el primer año en algunos pacientes, este aumento no fue significativo y no se mantuvo a lo largo del tiempo.

El tratamiento con HC mejoró la talla en 0.5 SDS en nuestros pacientes post TX. Estudios previos en pacientes puberales han demostrado que el SDS de talla puede mejorar entre 0.2 y 0.7 SDS en el primer año de tratamiento con HC^{17, 22, 23, 24}. Algunos han comunicado que sólo 50-60% de los pacientes mejoran su talla²⁵. Sin embargo, la dosis de corticoides, al igual que el tipo (metilprednisona o deflazacort) y/o esquema utilizado (días alternos o continuos) pueden influir en la respuesta al tratamiento^{32, 33, 34}. Los corticoides reducen la utilización eficiente de la comida, la secreción endógena de HC y la producción local y respuesta celular al IGF-I. Nosotros hallamos una correlación inversa entre la dosis de metilprednisona y la velocidad de crecimiento. A su vez, la disfunción del órgano trasplantado puede disminuir la respuesta al tratamiento, y en este sentido hallamos una correlación directa entre velocidad de crecimiento y clearance de creatinina e inversa entre SDS de talla y niveles de creatinina sérica.

Potter y col.³⁵ hallaron una talla media de -1.8 al momento del TX y una talla final de -2.4 SDS en sus pacientes; Broyer y col.³⁶ hallaron una talla media de -3 SDS en los varones y de -2.2 SDS en las mujeres más de 10 años post TX. Nuestros pacientes controles sin tratamiento con HC alcanzaron una talla final media de -2.3 SDS (157 ± 5 cm), similar a lo comunicado previamente, y a su vez no diferente a la talla final de los pacientes post TX tratados con HC de -2.8 SDS (154 ± 9 cm). El cambio de SDS de talla post TX tampoco fue diferente en los pacientes tratados versus no tratados con HC.

Finalmente la HC puede afectar el funcionamiento del riñón trasplantado. Podría por un lado inducir hiperfiltración³⁷ facilitando la aparición de glomeruloesclerosis, y por otro lado puede modular el sistema inmune, activando los linfocitos T citotóxicos y promoviendo episodios de rechazo. Además, la hormona de crecimiento es mitogénica³⁸ y los niños con trasplantes de órganos son más susceptibles a la formación de tumores debido a la inmunosupresión. Uno de nuestros pacientes desarrolló un linfoma después de 16 años de terapia inmunosupresora y 1.6 años post inicio de HC.

En conclusión, en los pacientes con enfermedad renal terminal (en diálisis) el tratamiento con HC no mejoró el SDS de talla y la velocidad de crecimiento no aumentó en forma significativa, sugiriendo que el tratamiento con HC no es efectivo para mejorar la talla en estos pacientes. Estudios con mayor número de pacientes y con un grupo control son necesarios para evaluar si la hormona de crecimiento es capaz sólo de evitar el deterioro de talla a lo largo del tiempo. En los pacientes puberales post TX aunque el tratamiento con HC mejoró el SDS de talla y la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento, la talla adulta final permaneció muy disminuida con respecto a su talla genética y semejante a aquellos niños post TX sin HC, pareciendo por lo tanto que el beneficio que se logra con el tratamiento con HC no es efectivo, al menos cuando se realiza en tiempos tan cortos. La función renal no se alteró por efecto de la HC. Períodos más prolongados de tratamiento son necesarios para evaluar si el tratamiento con HC puede mejorar la talla adulta final post trasplante.

Bibliografía

1. Rizzoni G, Broyer M, Brunner FP. Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1985; 23: 82-8.
2. McEnery PT, Alexander SR, Sullivan K, Tejani A. Renal transplantation in children and adolescents: the 1992 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 711-20.
3. Ferraris JR, Ramírez JA, Lejarraga H. Crecimiento en pacientes con trasplante renal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988; 45: 485-90.
4. Ferraris J, Pasqualini T, Gutman R, Ramírez J, Fainstein-Day P. Growth hormone-Insulin Like Growth Factor-I (IGF-I) axis in prepubertal children with chronic renal failure. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 19-25.
5. Schaefer F, Hamill G, Stanhope R, Preece MA, Scharer K, and the Cooperative Study Group on Pubertal Development in Chronic Renal Failure. Pulsatile growth hormone secretion in peripubertal patients with chronic renal failure. *J Pediatr* 1991; 119: 568-77.
6. Schaefer F, Veldhuis JD, Stanhope R, Jones J, Scharer K, and the Cooperative Study Group on Pubertal Development in Chronic Renal Failure. Alterations in growth hormone secretion and clearance in peripubertal boys with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1298-306.
7. Postel-Vinay MC, Tar A, Crosnier H, Broyer M, Rappaport R, Tonshoff B, Mehls O. Plasma growth hormone-binding activity is low in uraemic children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 545-7.
8. Maheshwari HG, Rifkin I, Butler J, Norman M. Growth hormone binding protein in patients with renal failure. *Acta Endocrinol* 1992; 127: 485-8.
9. Schaefer F, Baumann G, Haffner D, Faunt LM, Johnson LM, Mercado M, et al. Multifactorial control of the elimination kinetics of unbound (free) growth hormone (GH) in the human: regulation by age, adiposity, renal function, and steady-state concentrations of GH in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 22-31.

10. Baumann G. Growth hormone binding protein and free growth hormone in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 328-30.
11. Tonshoff B, Cronin MJ, Reichert M, Haffner D, Wingen AM, Blum WF, et al. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood, and Members of the German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. Reduced concentration of serum growth hormone (GH)-binding protein in children with chronic renal failure: correlation with GH insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1007-13.
12. Hokken-Koelega AC, Hackend WH, Stijnen T, Wit JM. Twenty-four hour plasma growth hormone profiles, urinary GH excretion, and plasma insulin-like growth factor I and II levels in prepubertal children with chronic renal insufficiency and severe growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 688-95.
13. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Tonshoff B, Mehls O. Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insuli-like growth factor binding protein in uremia. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 539-44.
14. Blum WF. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in chronic renal failure: evidence for reduced secretion of IGFs. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) 1991; 379: 24-31.
15. Tonshoff B, Blum WF, Wingen AM, Mehls O and The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. Serum insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins 1, 2 and 3 in children with chronic renal failure: relationship to height and glomerular filtration rate. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2684-91.
16. Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Blum WF, Drop SLS. Levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and -II, IGF-binding protein-1 and -3, and cortisol in prednisone-treated children with growth retardation after renal transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 932-8.
17. Johansson G, Sietnieks A, Janssens F, Proesmans W, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Holmberg C, et al. Recombinant human growth hormone treatment in short children with chronic renal disease, before transplantation or with functioning renal transplants: an interim report on five european studies. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) 1990; 370: 36-42.
18. Tonshoff B, Dietz M, Haffner D, Tonshoff C, Stover B. Effects of two years of growth hormone treatment in short children with renal disease. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) 1991; 379: 33-41.
19. Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wit JM, Wolff ED, de Jong MCJW, et al. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure. *Lancet* 1991; 338: 585-90.
20. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ, for The Genentech Cooperative Study Group. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. *J Pediatr* 1994; 124: 374-82.
21. Maxwell H, Rees L. Recombinant human growth hormone treatment in infants with chronic renal failure. *Arch Dis Child* 1996; 74: 40-3.
22. Fine RN, Yadin O, Moulten L, Nelson PA, Boechat MI, Lippe BH. Extended recombinant human growth hormone treatment after renal transplantation in children. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: S274-S283.
23. Ingulli E, Singh A, Moazami S, Tejani A. Prednisone inhibits the efficacy of rhGH in children after renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 44: S65-S70.
24. Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Ridder MAJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Wolff ED, de Jong MCJW, et al. Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplantation. *Lancet* 1994; 343: 1313-7.
25. Ingulli E, Tejani A. An analytical review of growth hormone studies in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 561-5.
26. Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niños y niñas argentinos después del nacimiento hasta la madurez. *Arch Arg Pediatr* 1987; 85: 209-22.
27. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
28. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
29. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed Stanford CA: Stanford University Press, 1959.
30. Henry RJ. Clinical chemistry: principles and technics. New York: Hoeber Medical Division, Harper & Row, 1968: p 287.
31. Schwartz GJ, Haycock MB, Edelmann EM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63.
32. Ferraris JR, Fainstein-Day P, Gutman R, Granillo E, Ramírez J, Ruiz S, Pasqualini T. Effect of therapy with a new glucocorticoid, deflazacort, on linear growth and growth hormone secretion after renal transplantation. *J Pediatr* 1992; 121: 809-13.
33. Ferraris JR, Pasqualini T. Therapy with a new glucocorticoid: Effect of Deflazacort on linear growth and growth hormone secretion in renal transplantation. *J Rheumatol* (suppl 37) 1993; 20: 43-6.
34. Ferraris JR, Pennisi P, Pasqualini T, Jasper H. Effects of deflazacort immunosuppression on long-term growth and growth factors after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 322-4.
35. Potter DE, Najarian J, Belzer F, Holliday MA, Horns G, Salvatierra O. Long term-results of renal transplantation in children. *Kidney Int* 1991; 40: 752-6.
36. Broyer M, Gagnadoux MF, Guest G, Nussenweig P, Arsan A. Long-term outcome of kidney transplantation in children (abstract). *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 75C.
37. Maxwell H, Dalton RN, Nair DR, Turner C, Saunders AJS, Rigden SPA, et al. Effects of recombinant human growth hormone on renal function in children with renal transplants. *J Pediatr* 1996; 128: 177-83.
38. Clayton PE, Gattamanem HR, Shalet SM, Price DA. Does growth hormone cause relapse of brain tumor?. *Lancet* 1987; 1: 711-3.