



Viernes 3 de marzo de 2023

Taller:

Tratamiento con hormona del crecimiento: nuevas indicaciones

Moderador:

Manel Enrubia Iglesias

Pediatra. Centro Atención Pediátrica Integral Barcelona Esquerra. Barcelona. Presidente de la Sección de AP de la Sociedad Catalana de Pediatría.

Ponente/monitora:

■ **Lourdes Ibáñez Toda**

Servicio de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Ibáñez Toda L. Tratamiento con hormona del crecimiento: nuevas indicaciones. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización en Pediatría 2023. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2023. p. 301-308.



Tratamiento con hormona del crecimiento: nuevas indicaciones

Lourdes Ibáñez Toda

Servicio de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid
lourdes.ibanez@sjd.es

RESUMEN

Hasta 1985 la hormona del crecimiento (GH) se obtenía de extractos de hipófisis humanas, estaba disponible en cantidades limitadas y exclusivamente para tratar la deficiencia grave de hormona del crecimiento. Con la obtención de cantidades ilimitadas de GH idéntica a la humana a partir de ADN recombinante (rhGH), se han ampliado las indicaciones de tratamiento a patologías sin deficiencia de GH. La Agencia Europea del Medicamento ha autorizado el tratamiento con rhGH en pacientes con síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader-Willi, deleciones/mutaciones del gen SHOX, en niños pequeños para la edad gestacional sin recuperación de peso y talla postnatal, y en pacientes con síndrome de Noonan. Los datos disponibles de ensayos controlados indican que el tratamiento con rhGH aumenta la talla final en la mayoría de estas patologías, aunque con resultados variables, y dependientes en parte de la dosis utilizada y de la edad de inicio de la terapia. El tratamiento prolongado con rhGH puede asociarse a resistencia a la insulina con hiperinsulinismo compensador, avance madurativo con inicio temprano de la pubertad, y a cambios en el patrón de composición corporal. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes demuestra que el tratamiento con rhGH es en general seguro, sin efectos adversos graves registrados. Actualmente se están realizando ensayos clínicos para determinar si la rhGH de larga duración ofrece la misma eficacia y perfil de seguridad que la rhGH de administración diaria.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con GH tiene como objetivo principal mejorar la talla final en pacientes con diversas patologías que condicionan alteraciones del crecimiento. La GH humana (hGH) fue aprobada para el tratamiento del déficit de GH en 1985, e inicialmente se obtenía de hipófisis de cadáveres. Posteriormente, se inició la producción de hGH recombinante (rhGH), y debido a la disponibilidad ilimitada del producto, las indicaciones de uso aprobadas han aumentado exponencialmente, incluyendo pacientes sin deficiencia de GH. Por consiguiente, el tratamiento con rhGH ha pasado de ser exclusivamente sustitutivo (déficit de GH), a convertirse en farmacológico (resto de las indicaciones aprobadas). Es importante destacar que la GH tiene propiedades anabólicas y lipolíticas, pero también posee efectos diabetogénicos, por lo que en entidades sin deficiencia de GH, es importante monitorizar las concentraciones de glucosa e insulina de forma periódica, ya que puede favorecer el desarrollo de resistencia a la insulina.

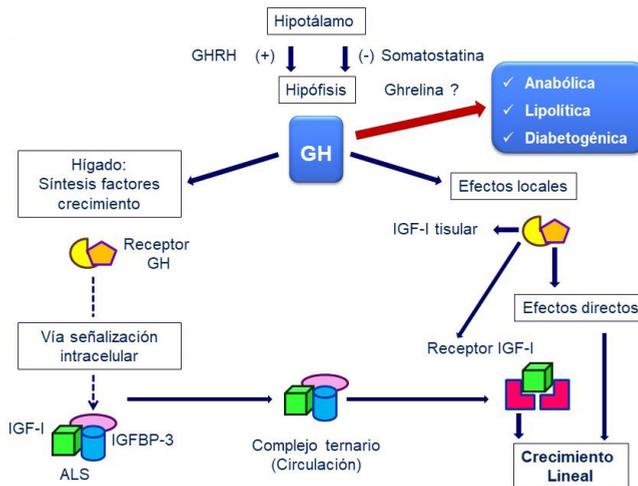
En este texto se describen brevemente las indicaciones actuales de tratamiento con rhGH en entidades sin déficit de GH, los resultados de este tratamiento a largo plazo sobre el crecimiento, y los posibles efectos

secundarios. También se resumen los resultados preliminares del tratamiento con rhGH de acción prolongada en pacientes con déficit de GH.

FISIOLOGÍA: EJE GH-IGF-I

La GH secretada en la hipófisis estimula directamente el crecimiento óseo lineal, pero ejerce mayoritariamente sus acciones regulando la producción hepática del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) (**Fig.1**). La IGF-I promueve el crecimiento celular uniéndose a receptores específicos con gran afinidad, modulando la secreción de GH ejerciendo una retroalimentación negativa sobre la hipófisis, y media las acciones de la GH en el cartílago. La IGF-I también se produce en diferentes tejidos y ejerce acciones autocrinas y paracrinas. La IGF-I circula unida a proteínas de transporte específicas (IGFBPs), que además modulan la acción tisular de la GH. La IGFBP-3 forma complejos ternarios al unirse con IGF-I y con la subunidad ácido lábil (ALS), constituyendo una reserva de IGF-I. El receptor de IGF-I media las acciones de IGF-I en tejidos diana. Se acepta universalmente que las concentraciones séricas de IGF-I son el marcador de elección para monitorizar no sólo la respuesta al tratamiento con rhGH, sino también la seguridad del mismo¹.

Figura 1. Eje hormona de crecimiento (GH), factores de crecimiento similares a la insulina (*insulin-like growth factor*, IGF), y sus proteínas transportadoras (*insulin-like growth factor-binding proteins*, IGFBP)



INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON rhGH

Existen en la actualidad en Europa siete indicaciones aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento [European Medications Agency (EMA)] de tratamiento con rhGH, incluyendo el déficit de GH. La **Tabla 1** muestra estas indicaciones por orden de aprobación y la dosis de rhGH recomendada en cada una de ellas. En Estados Unidos, la Food & Drug Administration (FDA) también autoriza el tratamiento para la talla baja idiopática desde 2003.

1. Síndrome de Turner

El síndrome de Turner (ST) es la anomalía cromosómica más frecuente en el sexo femenino, y afecta aproximadamente a 1 de cada 2.500 recién nacidas. Se debe a la ausencia total o parcial, o a anomalías estructurales, de uno de los cromosomas X. La talla baja es común en todos los casos y la mayoría, además, presentan hipogonadismo hipergonadotropo y otras alteraciones como hipertelorismo, *pterygium colli*, orejas de implantación baja, coartación de aorta, riñón en herradura, otitis de repetición, y mayor incidencia de tiroiditis y celiaquía. La talla baja es debida en gran parte a haploinsuficiencia o pérdida completa de función del gen *short-stature homeobox-containing (SHOX)*, localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X². Estas pacientes presentan un creci-

miento prenatal deficiente con disminución progresiva de la velocidad de crecimiento postnatal. La talla final en pacientes no tratadas con rhGH se sitúa muy por debajo de la talla genética³. Diversos estudios han demostrado la eficacia del tratamiento con rhGH en pacientes con ST, con una ganancia promedio de 5,7 cm de estatura versus las no tratadas después de 7 años de tratamiento; sin embargo, el rango es amplio (1-10 cm)³. El inicio precoz del tratamiento (< 4 años) no parece acompañarse de un aumento significativo de la talla final⁴. Existen, por tanto, controversias acerca de la edad óptima para iniciar el tratamiento, la dosis adecuada de rhGH, la edad idónea para iniciar el tratamiento sustitutivo con estrógenos, y la ganancia real de talla final. La incidencia de escoliosis, hiperinsulinismo, e hipertensión arterial es más elevada en estas pacientes, y se desconocen los efectos de la rhGH a largo plazo sobre el diámetro de la raíz aórtica y la incidencia de diabetes tipo 2².

2. Insuficiencia renal crónica

En la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) el crecimiento es patológico, debido a la combinación de malnutrición, disfunción del eje GH/IGF-I, y tratamiento crónico con corticoides⁵. Casi la mitad de estos pacientes alcanzan una talla adulta inferior al percentil 3⁶. El tratamiento con rhGH mejora el percentil de talla, aunque con resultados variables en función

Tabla 1. Indicaciones pediátricas de tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante [European Medicines Agency-EMA]

Indicación	Año de aprobación	Dosis recomendada mg/kg/d
Déficit de hormona de crecimiento	1985	0,03
Síndrome de Turner	1992	0,040-0,050
Insuficiencia renal crónica	1993	0,045-0,050
Síndrome de Prader-Willi*	2000	0,035
Pequeño para la edad gestacional	2003	0,035
Mutaciones gen SHOX (Short Stature Homeobox)**	2008	0,040-0,050
Síndrome de Noonan***	2020	0,033-0,066

La autorización indica que el tratamiento implica el uso de la hormona de crecimiento recombinante humana de: *Pfizer, **Lilly, ***Novo Nordisk.

de la causa de la IRC y del filtrado glomerular, después de 5-8 años de tratamiento⁷. Se recomienda tratar a los pacientes con IRC en situación pre-díalisis o trasplante renal, definida como filtrado glomerular inferior a 50 ml/min/1,73 m², con talla inferior al percentil 3 o velocidad de crecimiento inferior al percentil 25, así como a pacientes trasplantados si después de un año no presentan crecimiento recuperador espontáneo⁶.

3. Síndrome de Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un trastorno genético consecuencia de la falta de expresión de los alelos paternos en la región 15q11.2-q13, debido a defectos de imprinting, delección, disomía uniparental o traslocación cromosómica⁸. Los lactantes con SPW presentan hipotonía, hiporeflexia, dificultades para la alimentación, acromiopia, retraso en el desarrollo y talla baja. A partir de los dos años, desarrollan hiperfagia y obesidad central que puede ser mórbida y determinar el desarrollo de diabetes tipo 2, y apneas de sueño⁹. El hipogonadismo hipogonadotropo, el hipotiroidismo secundario, y la insuficiencia suprarrenal de origen central son otras alteraciones asociadas. Los pacientes con SPW pueden tener respuesta insuficiente de GH a los test de estimulación, y concentraciones bajas de IGF-I; la talla final en pacientes no tratados se sitúa alrededor de los 155 cm en hombres, y de los 148 cm en mujeres¹⁰. El tratamiento con rhGH aumenta el tono muscular, reduce la grasa corporal, aumenta la mineralización ósea y normaliza el perfil lipídico y la talla adulta¹¹. El inicio muy precoz (<1 año) del tratamiento aumenta aún más su eficacia, aunque existen pocos datos relativos a los efectos a largo plazo sobre la tolerancia a la glucosa, el desarrollo de escoliosis, y en pacientes con obesidad mórbida, la muerte súbita⁹.

4. Pequeño para la edad gestacional

Se definen como pequeños para la edad gestacional (PEG) aquellos sujetos con un peso y/o longitud al nacimiento inferior o igual a -2 DE para la edad gestacional¹². Aproximadamente el 85% de los individuos PEG realizan un crecimiento recuperador espontáneo

durante los primeros dos años de vida si son a término, pudiendo alargarse hasta los 3 años en los pretérmino¹². La talla adulta en los pacientes sin crecimiento recuperador es inferior a la talla diana, situándose alrededor de -1,7 DE¹³. El tratamiento con rhGH está indicado en aquellos pacientes con criterios de PEG al nacimiento que a los 4 años presentan talla inferior o igual a -2,5 DE, y que se encuentran al menos 1 DE por debajo de la talla media parental¹². La rhGH aumenta la talla final entre 0,9 y 1,5 DE, con mejores resultados si el inicio es precoz, con dosis de rhGH más elevada, y la talla media parental más alta¹⁴. En pacientes con talla baja (<140 cm) al inicio de la pubertad, la adición de un agonista de GnRH parece mejorar la talla adulta en unos 6 cm¹⁵. El tratamiento con rhGH en PEG suele acompañarse de hiperinsulinismo transitorio, que puede condicionar un avance madurativo, con inicio temprano y progresión más rápida de la pubertad¹⁶. Asimismo, puede reducir la grasa subcutánea sin modificar la grasa visceral, resultando en un exceso relativo de esta última; esta secuencia puede acompañarse de un patrón desfavorable de adipocinas, con concentraciones bajas de adiponectina de alto peso molecular, que es una adipocina con propiedades sensibilizantes a la acción de la insulina y antiinflamatorias¹⁷.

5. Haploinsuficiencia gen SHOX

El gen *short-stature homeobox-containing (SHOX)* está localizado en el brazo corto de la región pseudoautosómica 1 (PAR 1) de los cromosomas X e Y. En ambos sexos se expresan dos copias activas de este gen. La haploinsuficiencia o mutaciones del gen *SHOX* determina una diferenciación atípica de los condrocitos, afectando el desarrollo de los huesos largos desde el período embrionario hasta la vida postnatal¹⁸. Las mutaciones del gen *SHOX* se asocian a diferentes entidades, como el síndrome de Leri-Weill, el ST y la displasia mesomélica de Langer. Estos pacientes presentan frecuentemente deformidad de Madelung, escoliosis, hipertrofia muscular de extremidades inferiores, metacarpos cortos, y micrognatia¹⁸. Los pacientes con mutaciones del gen *SHOX* presentan disminución de la velocidad de crecimiento de

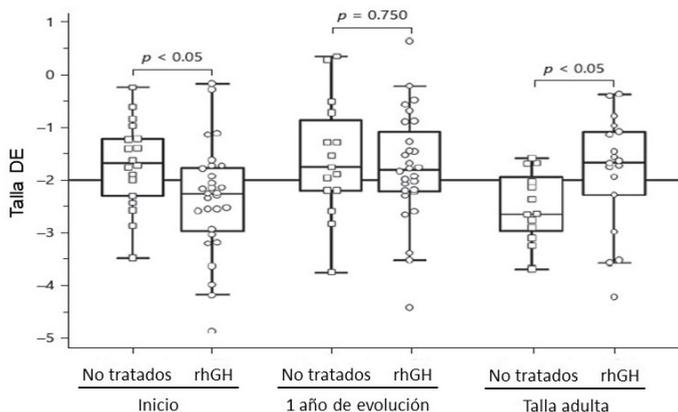
inicio peri puberal, que se asocia a un avance madurativo en la pubertad, probablemente por acción estrogénica, con cierre precoz de las epífisis y menoscabo de la talla final, que suele situarse entre -2 y -3 DE¹⁹. El tratamiento con rhGH mejora la talla adulta, ya que evita la pérdida de potencial de crecimiento durante la pubertad (Fig. 2). En pacientes con pubertad incipiente, la adición de un agonista de GnRH al tratamiento con rhGH no parece tener ventajas adicionales en aquellos sujetos que iniciaron la terapia con rhGH antes de la pubertad²⁰.

6. Síndrome de Noonan

El síndrome de Noonan (SN) afecta a 1/1.000 a 1/2.500 recién nacidos de ambos sexos, y se debe a mutaciones en los genes implicados en la vía de señalización de las RAS-MAPKinasas. La mutación más frecuente (50% de los casos) es la *PTPN11*, de herencia autosómica dominante, que codifica tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11²¹. En el 30-40% de los casos son mutaciones *de novo*. Los pacientes con SN tienen facies dismórfica, con hipertelorismo, ptosis, orejas de implantación baja, pectus excavatum, malformaciones renales y criptorquidia. El 60% de

estos pacientes tienen estenosis pulmonar y, hasta el 20%, cardiomiopatía hipertrófica. Presentan mayor riesgo de padecer leucemia y otros trastornos hematológicos, así como tumores sólidos. El peso y longitud al nacer se encuentran en rango normal, y hasta el 70% de estos pacientes desarrollan talla baja y retraso puberal. La talla adulta alcanzada en pacientes no tratados es de 150-155 cm en mujeres y de 160-168 cm en varones²². Estos pacientes pueden presentar concentraciones bajas de IGF-I, y respuesta normal o baja a los test de estimulación de GH, indicando la presencia de deficiencia de GH o de resistencia relativa a la misma²³. El tratamiento con rhGH aumenta la talla final en 1 DE como promedio, con gran variabilidad²². La respuesta es mejor en pacientes con inicio precoz del tratamiento y pubertad más tardía. La influencia del genotipo en la respuesta a la rhGH es controvertida²¹⁻²². El tratamiento con rhGH se acompaña de hiperinsulinismo transitorio, y no existen datos concluyentes acerca del riesgo que puede conferir para desarrollar tumores sólidos, sobre todo en pacientes de riesgo con genotipo *PTPN11*²³. Dado que el SN tiene gran heterogeneidad clínica y genética, el tratamiento con rhGH debe ser personalizado y requiere monitorización continua²³.

Figura 2. Evolución de la talla en desviaciones estándar (DE) en pacientes con mutaciones del gen *short-stature homeobox-containing (SHOX)*, que no recibieron tratamiento o que fueron tratados con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) hasta la talla adulta



SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON rhGH EN PEDIATRÍA

Existen diversos estudios de seguridad del tratamiento con rhGH; la mayoría son promovidos por la industria como parte de la vigilancia post-autorización, y carecen de seguimiento a largo plazo y de población control adecuada con la que comparar la evolución²⁴⁻²⁵. Entre los efectos secundarios reportados se incluyen reacciones locales en el lugar de la inyección, artralgias o edemas²⁴⁻²⁵. Algunos efectos secundarios descritos son muy poco frecuentes o se asocian más a determinadas indicaciones, como la apnea de sueño al SPW, y la resistencia a la insulina y el avance del *tempo* puberal al PEG (**Tabla 2**). Recientemente, se ha publicado un estudio independiente poblacional en pacientes que recibieron tratamiento con rhGH con las indicaciones de déficit de GH, PEG y talla baja idiopática. El seguimiento postratamiento fue como promedio de 15 años y muestra un incremento del riesgo de padecer problemas cardiovasculares en la edad adulta, particularmente en mujeres, aunque no se puede demostrar causalidad²⁶. En modelos celulares y modelos animales, se ha demostrado una asociación entre factores de crecimiento y desarrollo de carcinomas. Los modelos animales con producción deficiente de GH e IGF-I son resistentes a la carcinogénesis, mientras que ratones transgénicos para la hGH presentan mayor incidencia de tumores²⁷. Si embargo, no existe evidencia clínica de mayor riesgo de cáncer en niños tratados con rhGH y

sin factores de riesgo para desarrollar carcinomas. Aunque se dispone de pocos datos para determinar si la rhGH aumenta el riesgo de segundas neoplasias en individuos con riesgo previo²⁷, hay datos recientes que indican que podría favorecer segundos tumores²⁸.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA rhGH DE LARGA DURACIÓN

Existen en la actualidad tres preparados de rhGH de larga duración en estudio: lonapegsomatropin, somatrogon y somatropin. Estos productos son de administración semanal, a diferencia de la rhGH disponible en la actualidad, que es de administración diaria por vía subcutánea. En estudios de fase III en pacientes con deficiencia de GH, se ha demostrado la no inferioridad, en cuanto a velocidad de crecimiento, de los preparados de larga duración, y su seguridad comparados con la rhGH de administración diaria²⁹. Estos preparados aumentan la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de estos pacientes, sin embargo, la monitorización de las concentraciones de IGF-I durante el tratamiento no es óptima, al igual que los algoritmos existentes hoy en día para ajustar las dosis³⁰.

CONCLUSIONES

El tratamiento con rhGH está autorizado por la EMA para el déficit de GH y para diversas patologías sin déficit de GH. Los estudios indican que el tratamiento mejora la talla adulta en la mayoría de estas entidades, y que también tiene efectos positivos sobre la composición corporal y la mineralización ósea. Sin embargo, la respuesta a la GH en los pacientes sin deficiencia de GH tiene gran variabilidad inter-individual, por lo que la talla final alcanzada puede situarse, en un porcentaje de pacientes, por debajo de la talla genética. La respuesta al tratamiento depende en parte de la edad al inicio de este y de la dosis de rhGH administrada. Los efectos secundarios a largo plazo en pacientes sin déficit de GH quedan en parte por determinar. Los estudios realizados hasta la actualidad indican que rhGH de larga duración parece que ofrece la misma eficacia y perfil de seguridad que la rhGH de administración diaria.

Tabla 2. Efectos secundarios del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana

- Dolor o edema en el lugar de inyección
- Artralgias, mialgias
- Edemas
- Disminución concentraciones circulantes de T4 libre
- Hipertensión endocraneal benigna (cefaleas)
- Empeoramiento de escoliosis existente
- Resistencia a la insulina (diabetes tipo 2)
- Aceleración del *tempo* puberal
- Epifisiolisis de cadera
- Aumento de los nevus cutáneos
- Empeoramiento apnea obstructiva del sueño

BIBLIOGRAFÍA

1. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, *et al.* The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect.* 2018;7:R212-R22.
2. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:601-14.
3. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1487-95.
4. Quigley CA, Fechner PY, Geffner ME, Eugster EA, Ross JL, Habiby RL, *et al.* Prevention of growth failure in Turner syndrome: long-term results of early growth hormone treatment in the "Toddler Turner" cohort. *Horm Res Paediatr.* 2021;94:18-35.
5. Brown DD, Dauber A. Growth hormone and insulin-like growth factor dysregulation in pediatric chronic kidney disease. *Horm Res Paediatr.* 2021;94:105-14.
6. Hokken-Koelega A, Mulder P, De Jong R, Liliën M, Donckerwolcke R, Groothof J. Long-term effects of growth hormone treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:701-6.
7. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, *et al.* European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders, Dialysis, and Transplantation Working Groups. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:577-89.
8. Juriaans AF, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. The spectrum of the Prader-Willi-like phenotype: a review of the literature. *Endocr Rev.* 2022;43:1-18.
9. Bellis SA, Kuhn I, Adams S, Mullarkey I, Holland A. The consequences of hyperphagia in people with Prader-Willi Syndrome: A systematic review of studies of morbidity and mortality. *Eur J Med Genet.* 2022;65:104379.
10. Koizumi M, Konishi A, Etani Y, Ida S, Kawai M. Circulating insulin-like growth factor 1 levels are reduced in very young children with Prader-Willi syndrome independent of anthropometric parameters and nutritional status. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96:346-52.
11. Grootjen LN, Trueba-Timmermans DJ, Damen I, Mahabier EF, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. Long-term growth hormone treatment of children with PWS: the earlier the start, the better the outcomes? *J Clin Med.* 2022;11:2496.
12. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-10.
13. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;399:64-70.
14. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics.* 2009;124:e519-31.
15. van der Steen M, Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Puberty and pubertal growth in GH-treated SGA children: effects of 2 years of GnRHa versus no GnRHa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2005-12.
16. van der Steen M, Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Insulin sensitivity and β -cell function in SGA children treated with GH and

- GnRHa: results of a long-term trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:705-13.
17. Ibáñez I, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Jaramillo A, Marín S, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age: effects on abdominal fat partitioning and circulating follistatin and high-molecular-weight adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2234-9.
 18. Vannelli S, Baffico M, Buganza R, Verna F, Vinci G, Tessaris D, *et al.* SHOX deficiency in children with growth impairment: evaluation of known and new auxological and radiological indicators. *Ital J Pediatr.* 2020;46:163.
 19. Genoni G, Monzani A, Castagno M, Ricotti R, Rapa A, Petri A, *et al.* Improving clinical diagnosis in SHOX deficiency: the importance of growth velocity. *Pediatr Res.* 2018;83:438-44.
 20. Dantas NCB, Funari MFA, Vasques GA, Andrade NLM, Rezende RC, Brito V, *et al.* Adult height of patients with SHOX haploinsufficiency with or without GH therapy: A real-world single-center study. *Horm Res Paediatr.* 2022;95:264-74.
 21. Ko JM, Kim JM, Kim GH, Yoo HW. PTPN11, SOS1, KRAS, and RAF1 gene analysis, and genotype-phenotype correlation in Korean patients with Noonan syndrome. *J Hum Genet.* 2008;53:999-1006.
 22. Dahlgren J, Noordam C. Growth, endocrine features, and growth hormone treatment in Noonan syndrome. *J Clin Med.* 2022;11:2034.
 23. Stagi S, Ferrari V, Ferrari M, Priolo M, Tartaglia M. Inside the Noonan "universe": literature review on growth, GH/IGF axis and rhGH treatment: Facts and concerns. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:951331.
 24. Säwendahl I, Polak M, Backeljauw P, Blair JC, Miller BS, Rohrer TR, *et al.* Long-term safety of growth hormone treatment in childhood: two large observational studies: NordiNet IOS and ANSWER. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:1728-41.
 25. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, Ibáñez I, Carlsson M, *et al.* Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: Results from the full KIGS cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(12):3287-3301.
 26. Tidblad A, Bottai M, Kieler H, Albertsson-Wikland K, Säwendahl I. Association of childhood growth hormone treatment with long-term cardiovascular morbidity. *JAMA Pediatr.* 2021;175:e205199.
 27. Cianfarani S. Risk of cancer in patients treated with recombinant human growth hormone in childhood. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24:92-8.
 28. He M, Deng X, Wang X, Wan Y, Huang J, Zhang Z, *et al.* Association between recombinant growth hormone therapy and all-cause mortality and cancer risk in childhood: systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:866295.
 29. Säwendahl I, Battelino T, Højby Rasmussen M, Brod M, Saenger P, Horikawa R. Effective GH replacement with once-weekly Somapacitan vs daily GH in children with GHD: 3-year results From REAL 3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:1357-67.
 30. Juul Kildemoes R, Højby Rasmussen M, Agersø H, Overgaard RV. Optimal monitoring of weekly IGF-I levels during growth hormone therapy with once-weekly Somapacitan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:567-76.