

A. Ferrández Longás

An Esp Pediatr 1998;49:2-4.

Este dilema no tiene una respuesta tan fácil como parece, desde el momento en que el diagnóstico del déficit de GH puede ser muy difícil, ya que muchos casos clínicamente deficitarios muestran unos valores en una zona de entre normalidad y deficiencia, con un gran solapamiento con normales; por otro lado, varias situaciones como *vg.* el síndrome de Turner, que cursan con una secreción normal de GH, se pueden favorecer con esta hormona alcanzando unas tallas adultas claramente superiores a las espontáneas.

Por tanto, más bien deberíamos intentar responder a la 2ª pregunta, más que a la primera. Lo cierto es que pacientes que se comportan como “hipofisarios” normalizan su secreción de GH al reevaluarlos una vez en pubertad. Parece lógico pensar que estos pacientes no precisaban tratamiento a pesar de que los datos clínicos y analíticos encajaban perfectamente en el diagnóstico de déficit de GH.

Cuántos de estos niños se beneficiaron del tratamiento debe ser todavía demostrado.

A la inversa, ¿cuántos niños que en razón de algún valor de GH obtenido en tests suprafisiológicos y situado por encima del nivel empírico de 10 ng/ml, hubieran podido beneficiarse del tratamiento con hGH para el que fueron descartados?. Esa es una cuestión que también precisa una respuesta.

La certeza que hemos obtenido en los últimos años es que la medición de GH no permite, con excesiva frecuencia, diagnosticar, tanto el déficit, como la normalidad del sistema GH.

Viendo algunas de las más recientes publicaciones, el 67% de los casos diagnosticados como déficit de GH con valores de ésta entre 5 y 10 ng/ml o el 36% con valores inferiores a 5 ng/ml, mostraron valores normales de GH al ser reevaluados en la adolescencia⁽¹⁾.

Todos tenemos experiencia similar; en 14 pacientes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, los valores obtenidos en tests farmacológicos habituales (GH máxima $5,46 \pm 2,48$ ng/ml) eran compatibles con un déficit clásico de GH de origen hipotalámico; (GH máxima $36,68 \pm 19,97$ ng/ml tras GRF). Tras la impregnación sexual espontánea provocada por su pubertad diferida, aunque normal, los mismos tests farmacológicos mostraron valores normales (GH máxima $18,15 \pm 4,87$, $p < 0,01$ versus $5,46$ ng/ml)⁽²⁾. Este grupo fue tratado con hGH durante $2,5 \pm$

Tema de controversia: ¿Quién tiene un déficit de GH? o ¿Quién puede beneficiarse de ella?

1,3 años; si bien la ganancia total de talla fue de $0,77 \pm 0,6$ DS, algo similar sucedió en 41 niños con el mismo diagnóstico y no tratados; así, en el grupo de tratados con hGH la diferencia entre la talla final y la inicial expresada en DS fue de 1,06 DS, y de 1,11 DS en los no tratados. Sin embargo, aunque como grupo resulta evidente que la hGH no mejoró su talla final, la fuerte dispersión de los valores indica que algunos de ellos sí se beneficiaron⁽²⁾. Desafortunadamente no existen parámetros predictores del éxito terapéutico en este frecuente grupo de niños que permitan seleccionarlos previamente para ser tratados.

La medición de la concentración de GH en plasma o en orina, en tests fisiológicos o tras estímulos farmacológicos es concordante con la clínica en todos los casos de trastorno génico, malformación anatómica y daño orgánico adquirido; la primera de las situaciones es excepcional y cursa con un retraso severísimo ya en el primer año de vida, inconfundible. Cuando existe una lesión anatómica u orgánica el déficit suele ser múltiple y fácil de confirmar. Si el déficit es múltiple y tras los medios actuales no se llega a un diagnóstico etiológico, también es fácil el diagnóstico, aunque con la etiqueta de “idiopático”. La gran dificultad está en el gran número de niños cuya clínica habla a favor de un déficit (talla 2 ó 3 o más DS por debajo de la media, velocidad de crecimiento inferior o próxima a 4 cm/año a partir de los 5 años, talla claramente insuficiente para la talla familiar, con frecuencia diferente a sus hermanos y fenotipo que encaja en el hábito hipofisario clásico, como datos más importantes); los tests indican, sin embargo, que su hipófisis es capaz de responder en un determinado momento a un estímulo no fisiológico, con un valor que supera los 10 ng/ml. Pero esta capacidad de responder a estímulos o de mostrar concentraciones en plasma u orina normales, no es sinónimo de normalidad del sistema GH, como, por ejemplo, sucede en la neurodisfunción secretora de GH.

Podrían estos niños, excluidos del tratamiento con hGH beneficiarse de él?. Ni la secreción plasmática fisiológica, pulsátil de GH, con un entrecruzamiento completo que no permite diferenciar niños normales de bajos^(4,5), ni la “forzada” farmacológicamente que varía dependiendo de la situación del sujeto (nutrición, estatus puberal, consumo calórico entre otros), del kit empleado⁽⁶⁾ o del test utilizado, etc..., ni su medición en orina^(7,8), permiten separar casos bajos normales (baja talla idiopática *vg.*) de casos bajos por déficit de GH, especialmente en aquéllos etiquetados como “parciales” (valores de GH en tests

Jefe del Servicio de Pediatría y de la Unidad de Endocrinología. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza

farmacológicos entre 5 y 10 ng/ml). Estos casos “parciales” o “intermedios” se corresponden más con lo que hoy día denominamos “insuficiencia” de GH que con déficit de GH.

A la vista de todo lo anterior, no es de extrañar que el papel central que la GH y la hipófisis han jugado en el crecimiento ha sido desplazado por el sistema IGF-I, como defecto hormonal central⁽³⁾. Este déficit puede tener su origen en el hipotálamo (déficit de GRF), en la hipófisis (déficit de GH), ser primario (anomalía del receptor o postreceptor hepático de la GH), en el transporte o en sus efectos periféricos (anomalía del receptor de IGF-I).

Sin embargo, dado que la síntesis de IGF-I también está sometida a variaciones, si bien menos frecuentes que en el caso de GH, algunas consideraciones que hacíamos para ésta, hay que hacerlas para aquél.

En efecto, el valor diagnóstico del IGF-I en el déficit parcial de GH es también limitado, de modo que no permite distinguir entre normales y deficitarios en más del 50% de los casos según algunos autores⁽⁹⁾. Incluso pacientes con déficit severo de GH mostraban valores por encima de los inferiores normales para la edad cronológica (el 20% para el IGF-I y el 7% para la IGFBP-3)⁽⁹⁾. En los niños más jóvenes menores de 10 años, el valor discriminatorio de la IGFBP-3 parece ligeramente superior al del IGF-I^(9,10). En los casos con déficit parcial de GH la sensibilidad clínica de la IGFBP-3 fue sólo del 39% contra el 92% en los severos⁽¹¹⁾.

Todos los autores que han analizado el valor diagnóstico de IGF-I y de la IGFBP-3 concluyen que, entre cerca del 20% y del 50%, estas mediciones no permiten distinguir entre normales e hipofisarios^(8,12-14). Para algunos, el valor de IGF-I es de poca utilidad en el despistaje entre deficitarios de GH y normales, debido al solapamiento antes citado^(15,16); de tal modo que valores normales de IGF-I e IGFBP-3 no excluyen el diagnóstico de un déficit de GH⁽¹⁷⁾. Combinando ambos valores, el de IGF-I e IGFBP-3, incluso en un grupo de 24 pacientes con déficit seguro de GH (interrupción del tallo hipofisario, formas genéticas y casos con micropene e hipoglucemia), uno de ellos mostró valores normales⁽¹⁸⁾. En otro grupo de 15 pacientes el diagnóstico siguió incierto tras reevaluar los valores de IGF-I e IGFBP-3 tras la pubertad.

Si en casos con déficit severo de GH sucede esto, es fácil pensar que esta medición tenga poco valor en aquellos déficit más moderados de insuficiente secreción de GH.

Tomando como valores normales de referencia, no aquéllos que representan el percentil 5, sino los situados a -1 DS de la media o menos, aumentan la sensibilidad del IGF-I e IGFBP-3 combinados, en el despistaje del déficit de GH que es sólo del 44%⁽¹⁹⁾. De este modo (IGF-I a -1,0 DS de la media) se identifica un subgrupo que incluye el 88% de casos con déficit de GH, un 71% con déficit parciales y un 44% de pacientes con baja talla idiopática.

Tomar ambos valores conjuntos no tiene ventaja alguna sobre si se hace por separado, ni un test parece más discriminatorio que otro⁽¹⁹⁾. Núñez et al. proponen medir IGF-I e IGFBP-

3; si uno de ambos se halla a -1 DS o más de la media para la edad, el niño puede tener un déficit de GH o secreción bordeando la normalidad; en este caso practican un test de estimulación de la GH. Si IGF-I e IGFBP-3 se hallan por encima de -1 DS, no practican ningún test de medida de GH. Si la velocidad de crecimiento es baja, practican un test para medir la la GH; si aquélla es normal no miden la GH, ya que es muy improbable una anomalía del sistema GH⁽¹⁹⁾. Oerter y cols. propusieron recientemente una fórmula que combinaba el valor de IGF-I con la concentración media nocturna de GH: $S = \text{IGF-I en DS} + \text{conc. media nocturna de GH en DS} / 2$. Un valor de $S \leq 2$ era indicador de un déficit de GH, pero no permitía distinguir entre creedores lentos, normales o bajos⁽²⁰⁾.

Nuestra obsesión por diagnosticar el déficit de GH debe probablemente dar paso a la demostración de un déficit en la síntesis de IGF-I e IGFBP-3, de modo que tras una buena auxología y exclusión de otras causas de hipocrecimiento, la próxima actuación sería medir la concentración de IGF-I e IGFBP-3 y en el caso de valores bajos medir la GH, para descartar una insensibilidad a la GH⁽²¹⁾. Si estos primeros tests hablan a favor, la medición de GFBP (Growth hormone binding protein) y la subunidad ácido lábil (ALS) son obligadas, así como un test de generación de IGF-I tras hGH y los estudios moleculares correspondientes.

Es la experiencia de todos que hay casos con valores bajos de IGF-I e IGFBP-3, pero normales de GH en los que el factor nutricional o gasto calórico pueden ser los responsables; sin embargo, hay que pensar también en la posibilidad de una cierta resistencia a la GH si las condiciones nutricionales son adecuadas. Es en estos casos donde también debemos concentrar nuestros esfuerzos para encontrar tests o parámetros que indiquen cuáles de estos niños son susceptibles de ser tratados con hGH que supere esa resistencia. No nos referimos aquí al síndrome de Laron cuyo único tratamiento es la administración de IGF-I. Desafortunadamente no hay tests predictivos que con seguridad permitan prever un resultado positivo del tratamiento con hGH, de modo que seguimos teniendo grandes dificultades para identificar aquellos niños que podrían beneficiarse del mismo^(21,22).

Para contestar a la pregunta de “qué niños pueden beneficiarse sustancialmente del tratamiento con hormona de crecimiento”, la respuesta más adecuada sería la demostración de una mejoría clara de su talla final. Sin embargo, esto exige ensayos clínicos, bien diseñados, prolongados y, por tanto, costosos. Los resultados a corto plazo no son concluyentes, ya que, en general, la respuesta es buena, tanto si hay un déficit real, como aparente.

Tampoco el incremento de IGF-I o IGFBP-3 es discriminatorio, ya que más bien es indicador universal del efecto de la GH.

Probablemente, podríamos ayudar a responder a la cuestión, analizando todos los casos tratados con hGH a lo largo de los últimos 20-25 años y con talla definitiva ya alcanzada.

Entre este grupo de pacientes ya adultos hay dos subgrupos: 1. aquéllos en los que la reevaluación confirma el diagnóstico del déficit de GH; 2. aquéllos en los que la reevaluación descarta el

déficit, de tal manera que se habría tratado de un déficit transitorio o ficticio. En el grupo 2 habría dos subgrupos: 2.1: aquellos beneficiados claramente del tratamiento y 2.2: los no beneficiados. Dado que el grupo 2.1, responde a la cuestión clave del título, sería de interés analizar todas sus características y observar si responden a un perfil determinado o si muestran ciertos parámetros clínicos o bioquímicos predictivos del éxito terapéutico.

Un estudio multicéntrico que reuniera suficiente número de casos, probablemente ayudaría a responder a este importante interrogante, todavía no resuelto.

Resumen

El déficit clásico, severo de GH es la situación idónea para un tratamiento sustitutivo con esta hormona. Sin embargo, frecuentemente el déficit o es muy difícil de diagnosticar con los medios actuales o no existe. Muchos niños que no presentan el déficit de GH al ser reevaluados tras la pubertad, fueron tratados en su infancia con hormona de crecimiento. Por el contrario, otros que no cumplían algún requisito, frecuentemente relacionado con la concentración de GH o los valores de IGF-I, no fueron tratados.

¿Podrían haberse beneficiado estos últimos de un tratamiento?. Aquellos hipofisarios transitorios tratados con hormona de crecimiento, mejoraron su talla final?. Dado que no disponemos de factores predictores del éxito terapéutico, estudios retrospectivos analizando la talla final alcanzada tanto en tratados sin déficit, como en no tratados en base a argumentos frecuentemente empíricos, ayudarían a contestar la pregunta clave de “¿qué niños pueden beneficiarse del tratamiento con hormona de crecimiento?”.

Agradecimientos

A Isabel Zuriaga por su labor secretarial.

Bibliografía

- 1 Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:352-356.
- 2 Ferrández Longás A, Mayayo E, Valle A, Soria J and Labarta JJ. Constitutional delay in growth and puberty: A comparison of final height achieved between treated and untreated children. *J Pediatr Endocr Metab* 1996; **9**:345-357.
- 3 Rosenfeld RG. Is Growth Hormone Deficiency a Viable Diagnosis?. *J Clin Endocr Metab* 1997; **82**:349-351.
- 4 Rogol AD, Breen TJ, Attie KM. National Cooperative Growth Study. Substudy II: Do growth hormone levels from serial sampling add important diagnostic information? *J Pediatr* 1996; **128**:S42-46.
- 5 Schmidt H, Dörr HG, Butenandt O, Galli-Tsinopoulou A, Kiess W. Measurement of spontaneous 12 hour sleep associated GH secretion in prepuberal children with short stature: clinical relevance and practicability? *Horm Res* 1996; **46**:33-37.
- 6 Granada ML, Sanmartí A, Lucas A, Salinas L, Carrascosa A, Foz M, Audí L. Assay dependent results of immunoassayable spontaneous 24-hour growth hormone secretion in short children. *Acta Paediatr Scand* 1990; Suppl **370**:63-70.
- 7 Georges P, Liefvooghe J, Ponchaux D, Forzy G, Di Nicole L, Chaussain JL. Urinary growth hormone excretion: Results of a multicenter study in France. *Horm Res* 1997; **47**:30-37.
- 8 Tillmann V, Buckler JMH, Kibirige MS, Price DA, Shalet JM, Wales KH et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**:531-535.
- 9 Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Tsuchiya Y, Nose O, et al. Comparison between insulin like growth factor I(IGF-I) and IGF binding protein 3 (IGFBP-3) measurement in the diagnosis of growth hormone deficiency. *Endocrin J* 1993; **40**:185-190.
- 10 Rasat R, Livesky JL, Espiner EA, Abbot GD, Donald RA: IGF-I and IGFBP-3 screening for disorders of growth hormone secretion *NZ Med J* 1996; **109**:156-159.
- 11 Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Nose O, Ohyama Y, et al. Clinical utility of insulin-like growth factor binding protein-3 in the evaluation and treatment of short children with suspected growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 1994; **131**:27-32.
- 12 Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PDK, Hintz RL. Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J Pediatr* 1986; **109**:428-433.
- 13 Reiter EO, Lovinger RD. The use of commercially available somatomedin-C radioimmunoassay in patients with disorders of growth. *J Pediatr* 1981; **99**:720-724.
- 14 Juul A, Bang P, Hetel NT, Main K, Dalgaard P, Jorgensen K et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents and adults: relation to age, sex stage of puberty, testicular size and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **78**:744-752.
- 15 Cacciari E, Cocognani A. Somatomedin C in pediatric pathophysiology. *Pediatrician* 1987; **14**:146-153.
- 16 Park MS, Kim DH. Diagnostic value of insulin-like growth factor-I in short stature. *Yonsei Med J* 1989; **30**:367-375.
- 17 Juul A, Skakkebaeck NE. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of IGF-I and IGFBP-3. *J Pediatr* 1997; **130**:197-204.
- 18 Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Diagnostic markers of permanent idiopathic growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **78**:353-358.
- 19 Núñez SB, Municchi G, Barnes KM, Rose JR. Insulin-like growth factor-(IGF-I) and IGF-binding protein-3 concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children. A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**:1927-1932.
- 20 Oerter KE, Sobel AM, Rose SR et al. Combining insulin-like growth factor -I and mean spontaneous nighttime growth hormone levels for the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **75**:1413-1420.
- 21 Preece MA. Making a rational diagnosis of growth-hormone deficiency. *J. Pediatr* 1997; **131**:61-64.
- 22 Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, Fraiser S, Hasegawa Y, Hintz RL et al. Diagnostic controversy: The diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**:1532-1540.