

Editorial

Diagnóstico del déficit de hormona del crecimiento en pacientes adultos

E. TORRES^a, A. LEAL-CERRO^b y F.F. CASANUEVA^c

Servicio de Endocrinología. ^aHospital Clínico. Granada. España. ^bHospital Virgen del Rocío. Sevilla. España. ^cDepartamento de Medicina. Escuela de Medicina y Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. La Coruña. España.

El síndrome del déficit de hormona del crecimiento (HC) en adultos es hoy una entidad bien definida desde el punto de vista clínico, en pacientes con enfermedad hipotálamo-hipofisaria. Se caracteriza por alteraciones en la composición corporal (disminución de masa muscular e incremento de masa grasa), disminución de la densidad mineral ósea y de la capacidad para el ejercicio, junto a disminución de la calidad de vida relacionada con la salud¹.

Se sabe que la mayoría de los pacientes adultos con déficit de HC presenta problemas de salud que mejoran tras el tratamiento sustitutivo. Sin embargo, en algunos pacientes los beneficios no son claros. Por tanto, es importante, dados su coste y los inconvenientes que comporta el tratamiento (inyecciones diarias), establecer qué pacientes son subsidiarios de recibirlo.

En 1997 un grupo de expertos patrocinados por la Growth Hormone Research Society, reunidos en Port Stevens, establece un consenso para el diagnóstico y tratamiento de adultos con déficit de HC².

La deficiencia de HC debe ser considerada en pacientes con evidencia de enfermedad hipotálamo-hipofisaria, en pacientes con antecedentes de irradiación craneal y en adultos con antecedentes de déficit en la infancia. La posibilidad de que exista deficiencia de HC se incrementa en función del número de déficit hormonales asociados, de tal forma que, en pacientes con enfermedad hipotálamo-hipofisaria orgánica sin deficiencia hormonal conocida, la posibilidad de que exista déficit de HC aislado es del 45% y llega al 100% si existen tres o cuatro déficit asociados³. En un trabajo reciente de Hartman et al⁴ utilizando la base de datos HYPOCCS (Hypopituitary Control and Complications Study) y analizando datos de 817 pacientes, los autores encuentran que al estratificar a los pacientes en subgrupos según el número de déficit de otras

hormonas hipofisarias en cero, una, dos, tres o cuatro hormonas, la proporción de deficientes de HC fue del 41, el 67, el 83, el 96 y el 99%, respectivamente.

No es necesario estudiar el déficit de HC en pacientes con microadenomas salvo cuando exista una alta sospecha clínica, ya que la posibilidad de existencia de cualquier déficit hormonal es remota².

El diagnóstico del déficit de HC deberá realizarse en pacientes con un cuadro clínico de sospecha, mediante test de estimulación de HC, ya que la determinación de su concentración basal, a diferencia de lo que ocurre con las otras hormonas hipofisarias, no es adecuada, por ser de secreción pulsátil, con gran variabilidad en su concentración a lo largo del día, influida por la edad, el sexo o el ejercicio físico. El diagnóstico del déficit de HC presenta una complejidad especial en los pacientes adultos, al no disponerse de los parámetros antropométricos orientativos de la infancia.

El test ideal para el diagnóstico debería reunir las siguientes características: *a)* seguridad (ausencia de efectos secundarios o contraindicaciones); *b)* reproducibilidad; *c)* independencia del sexo, la edad y la adiposidad; *d)* independencia del tiempo, la comida y el ejercicio; *e)* capacidad para explorar todo el eje hipotálamo-hipofisario; *f)* capacidad para separar de forma clara salud y enfermedad, y *g)* rapidez en su realización y bajo coste.

El test de tolerancia a la insulina (ITT), considerado el *gold standard*, establece la deficiencia grave de HC en pacientes con respuesta inferior a 3 µg/l, y se considera normal cuando la respuesta es superior a 5 µg/l^{2,5}. Estos valores de normalidad se establecen para radioinmunoanálisis policlonales; por tanto, los valores de corte deberán ajustarse según el método de análisis utilizado.

El ITT es capaz de discriminar entre el déficit de HC y la disminución fisiológica de la secreción de HC que ocurre con el envejecimiento⁶. A pesar de ser éste el test más utilizado en el diagnóstico del déficit tanto en niños como en adultos, tiene algunos inconvenientes: no está suficientemente validado, no es reproduci-

Correspondencia: Dr. A. Leal-Cerro.
Servicio Endocrinología. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: aleal@hvr.sas.junta-andalucia.es

ble (existen diferencias en la respuesta cuando se repite en el mismo individuo)^{7,8}, no discrimina bien entre poblaciones sanas y enfermas (las diferencias entre población deficitaria con “pico” < 3 µg/l y normal con “pico” > 5 µg/l son mínimas; por eso es frecuente el solapamiento) y para su realización es necesario que estén bien sustituidos los otros ejes hipofisarios (tiroideo, adrenal y gonadal)². El test está contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica, epilepsia y alteraciones psiquiátricas graves⁸, no existe suficiente experiencia en mayores de 60 años y no es válido en pacientes con obesidad grave⁹ o con diabetes mellitus. Así mismo, la realización del ITT necesita la extracción de múltiples muestras de sangre y resulta potencialmente peligrosa, por lo que requiere monitorización de los pacientes y la exploración debe ser realizada en unidades especializadas y por personal entrenado¹⁰.

En enfermos con contraindicación para realizar el ITT o cuando se desea obviar algunos de los inconvenientes reseñados, pueden utilizarse otros tests que siempre deben estar validados y ser capaces de discriminar entre población sana y pacientes deficitarios. Con los datos disponibles en la actualidad puede afirmarse que los tests de clonidina, levodopa y propranolol no son válidos para establecer el diagnóstico en pacientes adultos¹¹. Recientemente Gómez et al¹² comparan los resultados obtenidos mediante el ITT y el test de glucagón. Otros tests utilizados combinan GRH (*GH-releasing hormone*) y piridostigmina¹³ con un punto de corte de 12 µg/l.

Estudios recientes ponen de manifiesto una clara separación entre pacientes con déficit de HC y sujetos no deficitarios cuando se utiliza el test GRH + arginina. Aimaretti et al¹⁴ encuentran, en 54 pacientes con déficit de HC, un “pico” de respuesta inferior a 9,5 µg/l, (0,1-9,5), mientras que 326 individuos controles presentaron un “pico” superior a 16,1 µg/l (16,1-119). Colao et al¹⁵ utilizando este test definen déficit grave ante respuestas inferiores a 9 µg/l; déficit parcial, entre 9 y 16 µg/l, y consideran normales valores superiores a 16 µg/l. Estos resultados han sido encontrados por otros autores¹⁶. Biller et al¹⁷ estudian a 39 adultos con enfermedad hipofisaria y dos o más déficit hormonales y a 34 sujetos controles. Establecen un punto de corte de 4,1 µg/l con una sensibilidad del 95% y especificidad del 91%. No queda claro por qué el “pico” de respuesta a este test fue mucho más bajo en este estudio que los comunicados por Aimaretti et al¹⁴ y Colao et al¹⁵.

En los últimos años hemos trabajado combinando dos secretagogos de la HC, el GRH + GRHP-6 (*GH-releasing peptide-6*) como test diagnóstico del déficit de HC, alternativo a la ITT¹⁸. El GRHP-6 es un hexapéptido sintético que activa el receptor de la somatostatina, es el estímulo más potente para valorar la reserva de HC en el ser humano y actúa en el hipotálamo

y en la hipófisis. En un primer estudio, se compararon los resultados de 125 pacientes afectados de enfermedad hipotálamo-hipofisaria y que habían sido diagnosticados de déficit de HC por ITT (“pico” < 3 µg/l) con los obtenidos de 125 controles. Todos los controles, excepto dos, presentaron una respuesta superior a 20 µg/l, mientras que todos los pacientes, excepto 15, presentaron una respuesta inferior a 10 µg/l. Sobre la base de estos resultados se define como déficit de HC respuestas inferiores a 10 µg/l y se consideran sujetos no deficitarios aquellos con respuestas superiores a 20 µg/l. Concentraciones entre 10 y 20 µg/l se consideran inciertas, y en estos pacientes se valorará la existencia o no de enfermedad en función del cuadro clínico, la determinación de IGF-1 y, en algunos casos, será necesario llevar a cabo un segundo test^{19,20}. Este test discrimina bien entre salud y enfermedad al existir diferencias significativas entre pacientes y controles, mayores que las existentes para el ITT, con un punto de corte más amplio. En sujetos sanos, el test combinado es altamente reproducible, no se modifica en relación con la hora del día ni en relación con la ingestión o el ejercicio²¹. Es un test seguro, sin efectos secundarios o contraindicaciones, y tampoco se modifica en función del sexo, la edad o la existencia de sobrepeso. Es válido incluso si los pacientes no presentan una sustitución hormonal correcta y no existen individuos que no respondan al estímulo. Además, una sola determinación, a los 30 min de la administración del estímulo y utilizando los valores de corte citados, es suficiente para el diagnóstico, hechos estos que abaratan tanto el coste como el tiempo necesario para realizar la prueba²².

Se discute si algunos marcadores periféricos de acción de la HC tienen utilidad en el diagnóstico del déficit de HC en adultos. La mayoría de los estudios demuestra que un tercio de los pacientes diagnosticados de déficit de HC por test de estimulación presenta IGF-1 normal; por ello el Consenso de Port Stevens establece que “concentraciones normales de IGF-1 en adultos no excluyen el déficit de HC”². Sin embargo, una determinación baja de IGF-1 en adultos sin causa conocida apunta a la existencia de un déficit de HC. En el trabajo de Hartman et al⁴ una concentración de IGF-1 inferior a 84 ng/ml tiene un valor predictivo positivo del 96%. Además, la presencia de tres o cuatro déficit hormonales o un valor de IGF-1 inferior a 84 ng/ml presenta una sensibilidad del 69% y una especificidad del 89%, y si ambos parámetros se asocian, el valor predictivo y la especificidad son del 100%.

Los pacientes con enfermedad hipotálamo-hipofisaria y/o con más de un déficit hormonal únicamente requieren la realización de un test para confirmar la deficiencia de HC², si bien a la vista de los últimos estudios debemos plantearnos si en el futuro será necesario realizar test de estimulación a pacientes con tres o cuatro déficit que además presenten concentraciones bajas de IGF-1.

Los adultos con déficit de HC de inicio en la infancia pueden ser clasificados en tres categorías: *a*) pacientes con déficit secundario a lesiones orgánicas, traumatismos o con múltiples deficiencias que presentarán deficiencia en la edad adulta, por lo que no necesitan ser revalorados para confirmar dicha deficiencia; *b*) pacientes con déficit de HC secundario a alteraciones estructurales de la molécula de HC, alteraciones en el receptor de HC o GRH o alteraciones en el factor de transcripción (Pit-1, Pro-1) que seguirán siendo deficitarios en la edad adulta, a los que tampoco es necesario revalorar³, y *c*) pacientes con déficit idiopático en la infancia que deben ser valorados tras la supresión del tratamiento con dos test, ya que sólo un 30-50% presenta déficit en la edad adulta²³⁻²⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuneo RC, Salomón F, Mc Gauley GA, Sönksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol* 1992;37:387-97.
2. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency: summary statement of Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
3. Toogood AA, Beardwell CG, Shalets SM. The severity of growth hormone deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1994;41:511-6.
4. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KKY, Clemmons DR, Chipman JJ, on behalf of The HypoCCS advisory board and the U.S. HypoCCS study group. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:477-85.
5. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999;341:1206-16.
6. Hoffman DM, O'Sullivan A, Baxter RC, Ho KY. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;343:1064-8.
7. Hoeck HC, Vestergaard P, Jacobsen PE, Laurberg P. Test of growth hormone secretion in adults: poor reproducibility of the insulin tolerance test. *Eur J Endocrinol* 1995;133:305-12.
8. Jones SL, Trainer PJ, Perry L, Was JAH, Besser GM, Gossman A. An audit of the insulin tolerance test in adults subject in an acute investigation unit over one year. *Clin Endocrinol* 1994; 41:123-8.
9. Diéguez C, Casanueva FF. Influence of metabolic substrates and obesity on growth hormone secretion. *Trends Endocrinol Metab* 1995;6:55-9.
10. Shah A, Stanhope R, Matthews D. Hazards of pharmacological test of growth hormone secretion in childhood. *BMJ* 1992;304:173-4.
11. Biller MK, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2067-79.
12. Gómez JM, Espadero RM, Escobar-Jiménez F, Hawkins F, Picó A, Herrera-Pombo JL, et al. Growth hormone release after glucagon as a reliable test of growth hormone assessment in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:329-34.
13. Hoeck HC, Vestergaard P, Jakobsen PE, Falhof J, Laurberg P. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency in adults with hypothalamic-pituitary disorders: comparison of test results using pyridostigmine plus GH-releasing hormone (GHRH), clonidine plus GHRH, and insulin induced hypoglycemia as GH secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1467-76.
14. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, et al. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH) -releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1615-8.
15. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Aimaretti G, Cebone G, et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adults patients with Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1919-24.
16. Valetto MR, Bellone J, Baffoni C, Aimaretti G, Gianotti L, et al. Reproducibility of the Growth Hormone response to stimulation with Growth Hormone Releasing hormone plus arginine during lifespan. *Eur J Endocrinol* 1998;135:568-72.
17. Biller B, Samuels M, Cook D, Arafah B, Kleinberg D, Bonert V, et al. High sensitivity and high specificity peak serum GH cut-points for the diagnosis of adult GH deficiency (GHD) with five GH stimulation tests. *Actas del 7th International Pituitary Congress*, 2001; abstract 50.
18. Leal A, García E, Astorga R, Casanueva FF y Diéguez C. Growth hormone (GH) responses to the combined administration of GH-releasing hormone plus GH-releasing peptide 6 in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 1995;132:712-5.
19. Popovic V, Leal A, Micic D, Kopeschaar HPF, Torres E, Páramo C, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet* 2000;356: 1137-42.
20. Ho KY. Diagnosis of adult GH deficiency. *Lancet* 2000;356: 1125-6.
21. Popovic V, Pekic S, Simic M, Damjanovic S, Micic D, Diéguez C, et al. Physical activity or food intake prior to testing did not affect the reproducibility of GH secretion elicited by GH-releasing hormone plus GH-releasing hexapeptide in normal adults subjects *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:89-94.
22. Leal A, Lage M, Popovic V, Torres E, Koppeschaar HPF, Páramo C, et al. Single growth hormone (GH) determination is sufficient for the diagnosis of GH-deficiency in adult patients using the GHRH plus GHRP-6 test x. *Clin Endocrinol (Oxf)* [en prensa] 2002.
23. 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;82:352-6.
24. Juul A, Kastrup KV, Pedersen SA, Skakkebaek E. Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset-GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF-binding protein-3. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;82:1195-201.
25. Molitch ME. Diagnosis of GH deficiency in adults. How good do the criteria need to be? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 473-6.