

Summary

Diagnosis of idiopathic growth hormone deficiency

Idiopathic growth hormone (GH) deficiency is a clinically and biologically heterogeneous condition. Its diagnosis is easy when the poor GH response to pharmacological tests is accompanied by hypoglycemia, micropallus, other pituitary deficiencies or pituitary stalk interruption syndrome on magnetic resonance imaging, but the diagnosis is difficult when the low GH response is isolated. Using the associated signs as markers of undisputable GH deficiency, we showed that some GH deficiencies may be distinguished from transient GH deficiency by age at onset, and plasma insulin-like growth factor I (IGFI) and its binding protein 3 (BP-3) levels. Growth failure began before 5 years of age in 88 % of group with undisputable GH deficiency, and in 18 % of group with transient GH deficiency. In the first group, plasma IGFI and BP-3 levels were significantly lower than in the second group ($p < 0.001$), or than in children with idiopathic short stature ($p < 0.01$). Among 91 boys with constitutional pubertal delay, 38 % had GH peak $< 10 \mu\text{g/l}$ after stimulation. When these boys had a second GH evaluation performed after testosterone priming or after full pubertal development, their GH peak was normal.

In conclusion, this study defines the markers of certain permanent GH deficiency. This group is essential to clarify the pathogenesis of this disease. In boys with constitutional pubertal delay, the GH deficiency is transient in the majority of cases.

Déficit idiopathique en hormone de croissance : marqueurs du diagnostic

Raja Brauner, Luis Adan, Jean-Claude Souberbielle

L Le déficit en hormone de croissance (GH) peut être secondaire à une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire, à une irradiation crânienne ou être idiopathique. Le diagnostic de déficit en GH est habituellement fait sur un pic de GH insuffisant (limite $10 \mu\text{g/l}$ en France) en réponse à deux stimulations pharmacologiques. Le diagnostic de déficit idiopathique en GH est facile lorsque le pic insuffisant de GH est associé à d'autres marqueurs : hypoglycémie, micropénis, autres déficits hypophysaires ou syndrome d'interruption de la tige pituitaire en imagerie par résonance magnétique (IRM, [1]). Le diagnostic est difficile, en revanche, lorsque le pic insuffisant de GH est isolé. Les difficultés diagnostiques sont secondaires à la variation de la limite définissant le déficit selon les pays (7 à $10 \mu\text{g/l}$), à la variation du résultat en fonction de la trousse de dosage utilisée, à la présence de déficits transitoires, en particulier dans la période prépubertaire, et au pic de GH bas chez les enfants ayant un surpoids. Malgré l'augmentation de la disponibilité en hormone de croissance, le diagnostic de déficit idiopathique permanent en GH reste important à faire, et ce pour les raisons suivantes : la petite taille peut être due à une autre étiologie et nécessiter un traitement spé-

cifique ; l'accélération staturale obtenue avec des doses standards de hGH chez les patients ayant un déficit transitoire en GH est médiocre, inférieure à celle obtenue chez ceux ayant un déficit permanent [2] ; le traitement par hGH est astreignant et coûteux.

Nous avons étudié les données de tous les enfants vus par l'un de nous (RB) répondant aux critères de déficit idiopathique en GH : taille inférieure à -2 déviations standards (DS) pour l'âge, vitesse de croissance staturale inférieure à la norme pour l'âge ; pic de GH après stimulation pharmacologique inférieur à $10 \mu\text{g/l}$; l'absence de tumeur ou d'irradiation antérieure de la région hypothalamo-hypophysaire.

L'objectif de ce travail est (1) de préciser les marqueurs du déficit permanent en GH, (2) de constituer un groupe de patients ayant un déficit certain. L'analyse de ce groupe devrait permettre de comprendre la pathogénie du déficit en GH.

Apport du dosage de IGFI et de BP-3

L'IGFI (*insulin like growth factor I*) est un polypeptide synthétisé par le foie sous l'action de la GH. En effet, la GH se lie à son récepteur hépatique et induit la synthèse de IGFI. IGFI ne circule pas libre mais lié pour

TIRÉS A PART

R. Brauner.

plus de 95 % à des protéines spécifiques (BP). Six IGF-BP ont été à ce jour isolées. La concentration de l'une d'elles (BP-3) dépend de la GH [3]. Les concentrations de IGFI et de BP-3 circulants peuvent-elles être utilisées comme marqueurs du déficit idiopathique en GH? Les données de la littérature indiquent que les taux circulants de IGFI sont normaux chez seulement 18 % des patients ayant un déficit en GH, mais qu'il y a un recouvrement important des valeurs de IGFI entre

les déficits en GH et les petites tailles constitutionnelles [4]. Or la concentration de IGFI circulant dépend aussi de l'état nutritionnel : un surpoids augmente la concentration de IGFI circulant alors qu'il diminue la sécrétion de GH sous stimulation pharmacologique et durant le sommeil. A l'inverse, une malnutrition diminue les concentrations de IGFI. Cela a conduit Oerter *et al.* [5] à proposer un score de diagnostic du déficit en GH fondé sur la combinaison de la concentration de IGFI

circulant et de la moyenne de la sécrétion nocturne de GH. Ils ont montré que ce score est indépendant de l'indice de corpulence. Les concentrations de BP-3 circulante sont basses chez les patients ayant un déficit en GH [3, 6], normalisées par l'administration de hGH [7] et normales chez les enfants ayant une petite taille constitutionnelle [6]. Cependant, les auteurs indiquent que, comme pour IGFI, il y a un recouvrement des valeurs.

Nous avons classé 52 patients ayant un déficit idiopathique en GH en fonction de la certitude du diagnostic. Le groupe 1 (n=24) a un déficit certain car les patients ont une interruption de la tige pituitaire (n = 18, [1]) et/ou une forme familiale (n = 5) et/ou une hypoglycémie associée à un micropénis (n = 2). Le groupe 2 (n = 13) a un déficit transitoire en GH car le pic de GH est normal après une 3^e stimulation pharmacologique faite après 15 jours d'interruption du traitement par hGH à un âge moyen de 14,2 ans (1,8 à 20,4 ans). Dans le groupe 3 (n = 15) le diagnostic reste incertain. Une autre maladie a été exclue. Les trois groupes diffèrent significativement par leur âge chronologique lors de l'évaluation ($4,9 \pm 0,8$, esm, dans le groupe 1 contre respectivement $9,6 \pm 0,3$ et $10,3 \pm 0,7$ ans dans les groupes 2 et 3, $p < 0,001$). Le ralentissement de la vitesse de croissance staturale a débuté avant l'âge de 5 ans chez respectivement 88 %, 18 % et 33 % des patients des groupes 1, 2 et 3. La moyenne des pics de GH et la distribution des pics en < 7 et $7-10 \mu\text{g/l}$ sont les mêmes dans les 3 groupes. En revanche, les concentrations plasmatiques de IGFI (mesurées avec et sans extraction) et de BP-3 sont significativement plus basses dans le groupe 1 comparé aux groupes 2 et 3 ($p < 0,001$), et aux enfants ayant une petite taille constitutionnelle et âgés de moins de 7 ans ([8], $p < 0,01$). Un seul patient ayant un déficit certain en GH a des concentrations de IGFI et de BP-3 normales et, à l'inverse, un seul patient ayant un déficit transitoire a des concentrations basses. Celui-ci était sévèrement malnutri et ses paramètres biologiques se sont

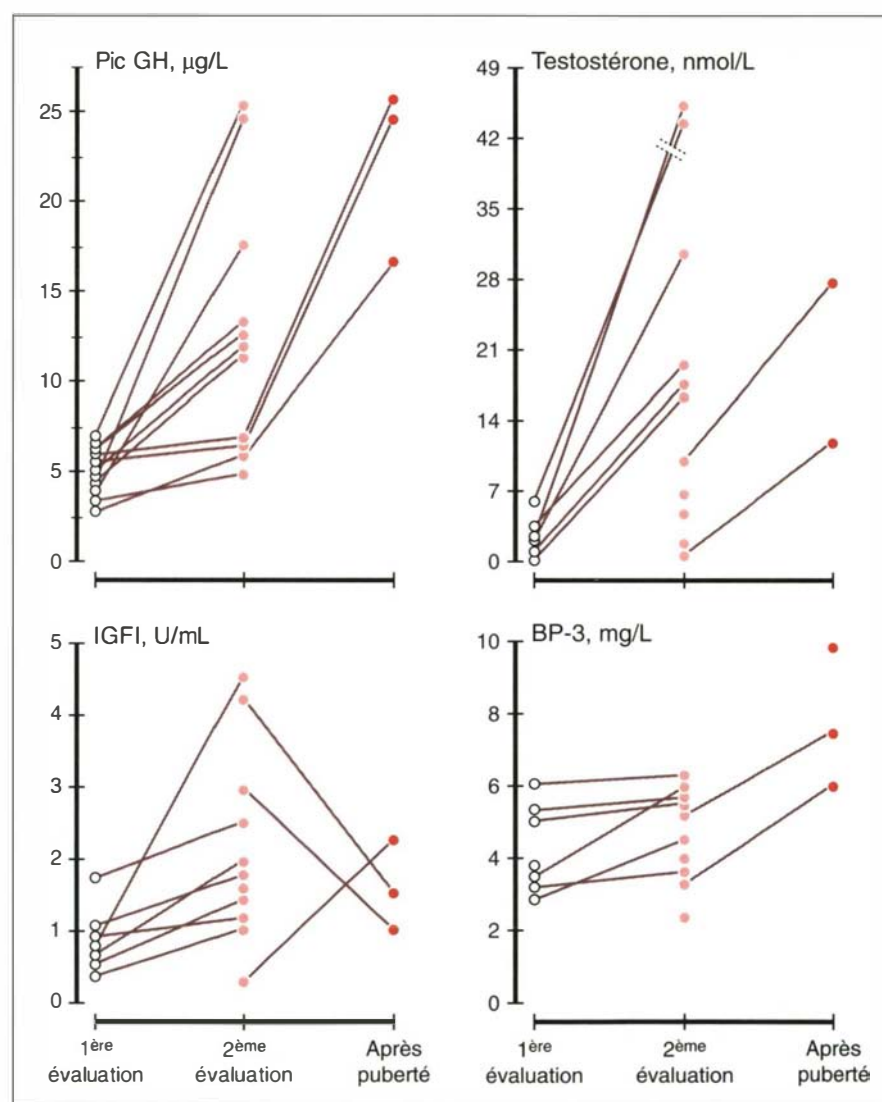


Figure 1. **Résultats observés chez 11 garçons ayant un déficit statural et un retard pubertaire.** Leur pic d'hormone de croissance (GH) est $< 7 \text{ ng/ml}$ à la première évaluation. La deuxième évaluation a été faite après administration intramusculaire de 100 mg d'heptylate de testostérone, tous les quinze jours et quatre fois, et la troisième après puberté spontanée. IGFI = insulin like growth factor I ; BP-3 = IGF binding protein 3.

normalisés lorsqu'il a repris du poids. Ce travail montre que le déficit certain et permanent en GH est caractérisé par le jeune âge auquel se produit un ralentissement statural et par des concentrations de IGFI et de BP-3 circulantes effondrées. La signification de la réduction transitoire du pic de GH observée chez les patients prépubères n'ayant pas de surpoids est inconnue. L'association à une diminution de la hauteur de l'antéhypophyse en IRM chez certains patients peut indiquer une diminution de la stimulation hypothalamique de l'hypophyse.

Retard pubertaire et sécrétion de GH

Le diagnostic de déficit permanent idiopathique en GH est particulièrement difficile chez les patients âgés de plus de 10-11 ans, essentiellement les garçons, et ce pour les raisons suivantes: (1) chez les garçons ayant un âge osseux de 8-12 ans, il y a une diminution transitoire de la sécrétion de GH [9, 10]; (2) dans les déficits idiopathiques en GH, la puberté spontanée induit une augmentation de la sécrétion de GH variable selon les patients [11]. Le retard pubertaire simple est une situation fréquente chez le garçon. Il est responsable d'un retard à l'accélération de la vitesse de croissance et, ainsi, d'un déficit statural transitoire. Dans certains cas, la vitesse de croissance diminue en dessous du niveau normal prépubère. Cela conduit à rechercher une cause, autre que le retard pubertaire, à cette diminution.

Nous avons analysé une population de quatre-vingt-onze garçons vus pour déficit statural (taille < -2DS), vitesse de croissance < 5cm/an et retard pubertaire (absence de développement pubertaire > 14 ans) simple. Ils ont eu une évaluation en une matinée de leur sécrétion de GH sous stimulation par l'arginine/insuline. Une maladie responsable du retard pubertaire et du déficit statural a été exclue. Le pic de GH ($\mu\text{g/l}$) a été trouvé ≥ 10 chez cinquante-six et < 10 chez trente-cinq. Ainsi, 38 % des garçons de cette série ont eu une réponse inférieure à la normale. Cela a con-

duit à poser deux questions: (1) la réponse basse à la stimulation est-elle due à un déficit permanent en GH ou à une réduction transitoire de la sécrétion de GH secondaire au retard pubertaire, (2) à quoi est liée la différence de réponse de GH à la stimulation dans les deux groupes? Pour distinguer déficit permanent et déficit transitoire, une deuxième évaluation de la sécrétion de GH a été faite chez les garçons ayant un pic GH < 10 $\mu\text{g/l}$, après administration intra-musculaire de 100 mg d'heptylate de testostérone, tous les quinze jours et quatre fois. Tous ont eu un pic normal à cette deuxième évaluation, sauf quatre (figure 1). Le diagnostic de déficit permanent en GH a été retenu chez ces derniers. Un examen neuroradiologique a exclu une anomalie de la région hypothalamo-hypophysaire. Ils ont été traités par la hGH. Une troisième évaluation de leur sécrétion de GH a été faite après la fin du traitement et de la puberté. Elle a montré un pic de GH normal, indiquant que le déficit a été transitoire. Ainsi, parmi les trente-cinq garçons ayant un retard pubertaire et les critères de déficit en GH, aucun n'a de déficit permanent en GH. Parmi les patients ayant un déficit certain idiopathique en GH (premier sous-groupe précédent), le diagnostic a été fait après l'âge de 11 ans chez deux filles et de 12 ans chez un garçon. Tous ont une interruption de la tige pituitaire. Leur vitesse de croissance est devenue inférieure à la norme pour l'âge à respectivement 2,5, 6 et 9 ans. Ces résultats suggèrent que le déficit permanent idiopathique en GH débute très rarement à l'âge pubertaire et qu'à cet âge, il s'agit le plus souvent d'un déficit transitoire. Celui-ci ne réduit pas la taille finale. En effet, la moyenne des tailles finales est la même dans les groupes dans lesquels le pic de GH est \geq et < 10 $\mu\text{g/l}$. Dans cette dernière situation, un examen neuroradiologique de la région hypothalamo-hypophysaire peut être indiqué pour exclure une tumeur.

Qu'est-ce qui explique la différence de réponse de la GH à la première stimulation dans les deux groupes? Les deux groupes (< et $\geq 10 \mu\text{g/l}$)

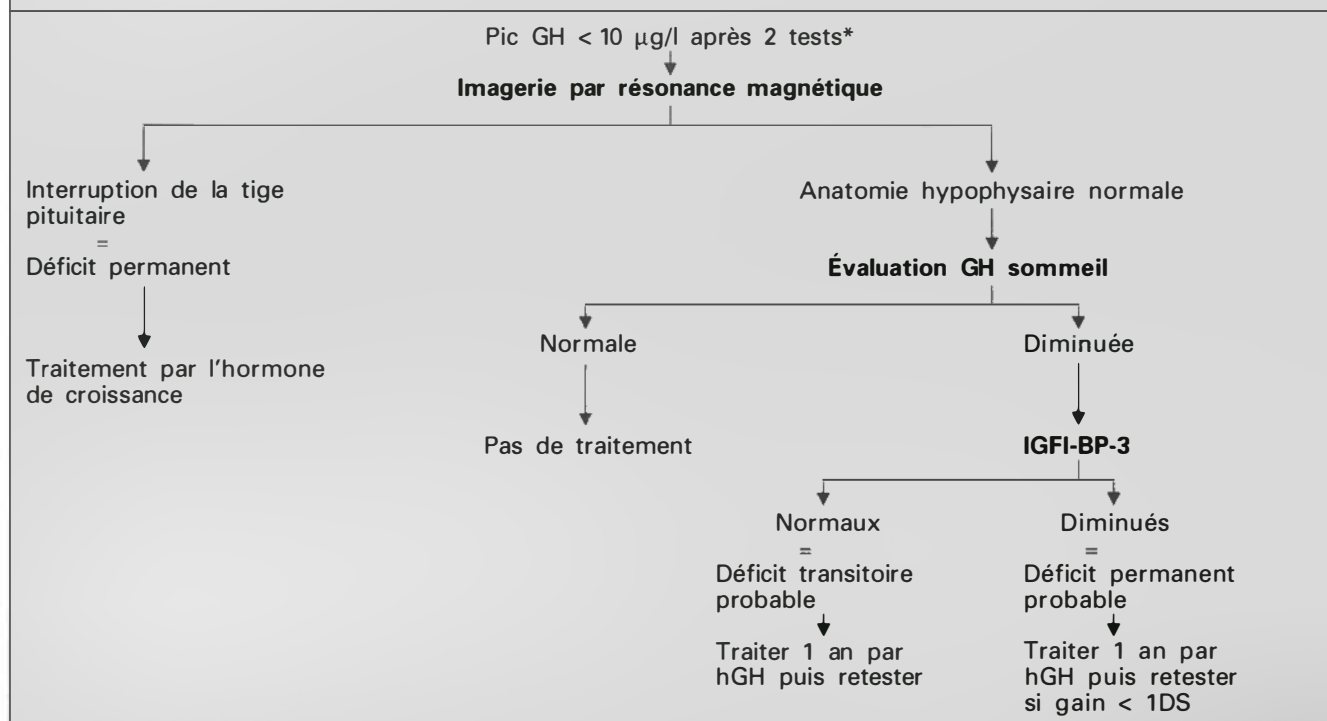
ont les mêmes âges chronologiques et osseux, volumes testiculaires et concentrations plasmatiques de testostérone et de BP-3. Le groupe ayant un pic de GH < 10 $\mu\text{g/l}$ a un indice de corpulence plus élevé ($0,85 \pm 0,1$) et une concentration de IGFI plus basse ($1,2 \pm 0,2 \text{ u/ml}$) que le groupe ayant un pic de GH $\geq 10 \mu\text{g/l}$ ($0,27 \pm 0,2$ et $1,8 \pm 0,2 \text{ u/ml}$, $P < 0,05$). Dans la population globale ($n = 91$), le pic de GH est corrélé à l'indice de corpulence et non aux autres paramètres (âges chronologique et osseux, volume testiculaire, testostérone, IGFI et BP-3). Cette corrélation négative entre sécrétion de GH et indice de corpulence a été rapportée dans d'autres situations: garçons normaux [12], enfants ayant une puberté précoce d'origine centrale [13], enfants ayant un surpoids [14]. Chez les garçons ayant un retard pubertaire, le surpoids n'est probablement pas le seul facteur à l'origine du pic bas de GH. En effet, la concentration de IGFI circulante est plus basse dans le groupe ayant un pic de GH bas, par comparaison avec le groupe ayant un pic de GH normal alors que les deux groupes ont les mêmes âges chronologiques et osseux, volume testiculaire et concentrations plasmatiques de testostérone. Cela suggère que leur sécrétion de GH est transitoirement diminuée. La raison de cette diminution n'est pas claire. Saggese *et al* [15] ont montré que la diminution transitoire de la sécrétion de GH peut résulter d'une diminution de la sécrétion hypothalamique de GH-releasing hormone, sans modification des concentrations de somatostatine circulante.

Conclusion

Ce travail, fait chez les patients répondant aux critères de déficit idiopathique en GH, montre que: (1) chez les enfants prépubères, les concentrations de IGFI et de BP-3 circulantes permettent de distinguer déficit permanent et déficit transitoire en GH dans la majorité des cas [16]; (2) chez les garçons ayant un retard pubertaire, le déficit en GH est le plus souvent transitoire et il ne réduit pas la taille finale [17]. Ces résultats nous conduisent à pro-

Tableau I

PROTOCOLE DE DIAGNOSTIC DE DÉFICIT IDIOPATHIQUE PERMANENT EN HORMONE DE CROISSANCE (GH)



* Chez les garçons ayant un retard ou un démarrage récent de la puberté, le 2^e test de stimulation est fait après administration intramusculaire de 100 mg d'heptylate de testostérone, tous les quinze jours et quatre fois. Celle-ci normalise le plus souvent le pic de GH, permettant de conclure à un déficit transitoire en GH. IGF1 : insulin like growth factor I ; BP-3 : IGF binding protein 3.

poser un protocole de diagnostic du déficit idiopathique permanent en GH (Tableau I). Les éléments de diagnostic sont l'aspect de la région hypothalamo-hypophysaire en IRM, les concentrations de IGF1 et de BP-3 circulantes, le pic de GH après administration de testostérone chez les garçons ayant un retard ou un démarrage récent de la puberté et le gain statural durant la première année de traitement par la hGH. Nous y avons associé l'évaluation du pic et de la concentration de GH durant le sommeil car celles-ci sont souvent normales (respectivement > 10 et > 3 µg/l) dans le déficit transitoire en GH. Ces résultats devraient réduire le nombre d'enfants chez lesquels est porté le diagnostic de déficit idiopathique permanent en GH, et donc les indications de traitement par la hGH. En outre, ils devraient permettre de constituer un groupe ayant un déficit certain. Ce groupe pourra être

utilisé pour définir la dose minimale nécessaire de hGH à administrer pour induire un rattrapage statural et les facteurs de la réponse au traitement par la hGH. Il devrait également permettre de comprendre la pathogénie du déficit idiopathique en GH. Nos données sont en cours d'analyse et indiquent que le déficit en GH peut être lié à une anomalie génétique, malformative, ou à un traumatisme durant l'accouchement ou en période postnatale ■

RÉFÉRENCES

1. Argyropoulou M, Pérignon F, Brauner R, Brunelle F. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1992; 120: 886-91.
2. Zantleifer D, Awadalla S, Brauner R. Growth response to growth hormone during the first year as a diagnosis criterion of GH deficiency. *Horm Res* 1993; 40: 123-7.
3. Hardouin S, Gourmelen M, Noguiez P, et al. Molecular forms of serum insulin-like

growth factor (IGF)-binding proteins in man : relationships with growth hormone and IGFs and physiological significance. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1291-301.

4. Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PDK, Hintz RL. Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J Pediatr* 1986; 109: 428-33.

5. 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: 1413-20.

6. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1292-8.

7. Jorgensen JOL, Blum WF, Moller N, Ranke MB, Christiansen JS. Short-term changes in serum insulin-like growth factors (IGF) and IGF binding protein 3 after different modes of intravenous growth hormone (GH) exposure in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 582-7.

RÉFÉRENCES

8. Thibault H, Souberbielle JC, Taieb C, Brauner R. Idiopathic short stature is associated with low body mass index. *Horm Res* 1993; 40: 136-40.
9. Gourmelen M, Pham-Huu-Trung MT, Girard F. Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth. *Pediatr Res* 1979; 13: 221-4.
10. Rose SR, Municchi G, Barnes KM, et al. Spontaneous growth hormone secretion increases during puberty in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 428-35.
11. Pauwels C, Souberbielle JC, Prévot-Saucet C, Brauner R. The capacity to increase GH secretion at puberty reflects the severity of GH deficiency. *Horm Res* 1992; 38: 140-4.
12. Martha Jr PM, Rogol AD, Blizzard RM, Shaw MA, Baumann G. Growth hormone-binding protein activity is inversely related to 24-hour growth hormone release in normal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 175-81.
13. Kamp GA, Manasco PK, Barnes KM, et al. Low growth hormone levels are related to increased body mass index and do not reflect impaired growth in luteinizing hormone-releasing hormone agonist-treated children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 301-7.
14. Loche S, Cappa M, Borrelli P, Faedda A, Crino A, Cella SG. Reduced growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in children with simple obesity: evidence for somatomedin-C mediated inhibition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27: 145-53.
15. Saggese G, Cesaretti G, Giannessi N, Bracaloni C, Cinquanta L, Cioni C. Stimulated growth hormone (GH) secretion in children with delays in pubertal development before and after the onset of puberty: relationship with peripheral plasma GH-releasing hormone and somatostatin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 272-8.
16. Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Diagnostic markers of permanent idiopathic growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 353-8.
17. Adan L, Souberbielle JC, Brauner R. Management of the short stature due to pubertal delay in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 478-82.

R. Brauner

L. Adan

J.-C. Souberbielle

Hôpital et faculté Necker Enfants Malades,
149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15,
France.

Remerciements

Nous remercions M.C. Perret (laboratoire de physiologie) pour sa collaboration technique, M. Argyropoulou et F. Brunelle (service de radiopédiatrie) pour la réalisation des examens par résonance magnétique (détail du travail en [1]), M. Lacroix pour la préparation du manuscrit, le personnel de l'unité d'endocrinologie pédiatrique pour la réalisation des tests, Ciba-Corning France pour le don des trousses BP-3 et le NIDDK (Baltimore) pour le don de l'immun sérum anti-IGFI. Ce travail a été soutenu par un contrat Assistance Publique-Hôpitaux de Paris n° 912007-1991. Il a été présenté au Fourth Joint Meeting, Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society and European Society for Paediatric Endocrinology, San Francisco 1993, Abstracts in *Pediatr Res* 33,5: 1993