

Si può migliorare l'accuratezza diagnostica dei test per il GH?

Marina Aloï, Giusy Zirilli, M. Sole Coletta Spinella, Simona Adelardi, Giusy Sanmartino
Specializzande in Pediatria, Università di Messina

Abstract

Can GH test diagnostic accuracy be improved?

The problem analyzed in the following scenario regards a 12 year old girl with a severe decrease in growth velocity and a quite bad growth prevision. Since provocative tests for growth hormone release show a deficiency, she begins therapy with growth hormone; after two years during which puberty started and provocative tests show normal values, therapy is interrupted, nevertheless growth velocity appears normal. The authors ask themselves whether a pre treatment with estrogens in order to realize a pubertal type condition can improve diagnostic accuracy of provocative tests and point out real growth hormone deficiency. Research of secondary literature (Cochrane database) doesn't give results, through Pubmed a double blind RCT is found with pertinent results. Estrogen priming could be considered in pre pubertal stages of development in children with an uncertain phenotype, with abnormal GH tests and with a diagnostic doubt of a constitutional growth and pubertal delay, in order to make a distinction with real growth hormone deficiency.

Quaderni acp 2004; 11(5): 221-222

Key words Growth delay, Estrogens, Growth Hormone deficiency

Il problema analizzato in questo scenario riguarda una bambina di 12 anni con un importante difetto staturale e una pessima previsione staturale che, alla luce di test da stimolo per il GH alterati, inizia terapia sostitutiva con GH. Dopo due anni, avviata la pubertà, i test da stimolo risultano normali e la bambina continua a crescere nonostante l'interruzione della terapia con ormone della crescita. Le autrici si chiedono se un pretrattamento con estrogeni, tale da creare una condizione similpuberale, possa migliorare l'accuratezza diagnostica dei test per il GH ed evidenziare i reali deficit classici di ormone della crescita. La ricerca in letteratura secondaria (Cochrane Database) non ottiene revisioni sull'argomento; quella su PubMed permette di ottenere un RCT in doppio cieco che fornisce risultati pertinenti. Il priming con estrogeni potrebbe essere effettuato in bambini prepuberi con un quadro fenotipico incerto, test per il GH alterati e con un forte sospetto diagnostico di ritardo costituzionale di crescita e pubertà per distinguerli preventivamente da coloro che presentano un deficit classico di ormone della crescita.

Parole chiave Ritardo di crescita. Estrogeni. Deficit di GH

Scenario clinico

Giunge presso l'ambulatorio di Endocrinologia pediatrica una bambina di 11 anni e 7 mesi, inviata dal pediatra curante per bassa statura. Presenta un'altezza di 131 cm, pari a -2,8 DS (deviazioni standard) rispetto a un target familiare di -1,8 DS, un'età ossea ritardata di circa un anno (10 anni e 6/12 vs età cronologica di 12 anni), una pessima previsione staturale (145 cm), assenza di caratteri puberali. Vengono eseguiti i test da stimolo per la secrezione del GH che evidenziano un valore di 7,2 ng/ml e 7,7 ng/ml rispettivamente dopo stimolo clonidinicico e insulinico, valori che permettono di porre diagnosi di "deficit parzia-

le di GH" (valori inferiori a 5 ng/ml configurano un deficit completo, tra 5 e 10 si parla di deficit parziale). Si avvia quindi terapia con ormone della crescita. Durante il periodo di trattamento si osserva un buon recupero staturale, infatti l'altezza, corrispondente a -2,8 DS all'inizio della terapia, raggiunge -1,8 DS (con un incremento di 1 DS) durante i 2 anni di terapia sostitutiva e, in tale periodo, si verifica anche la progressione dei caratteri puberali. Vengono ripetuti i test da stimolo per il GH che risultano normali (picco massimo di GH 13,5 ng/ml dopo stimolo clonidinicico e 14,3 ng/ml dopo stimolo insulinico) e si decide di sospendere il trattamento. Nei due anni succes-

sivi la paziente continua a mantenere un buon potenziale di crescita, raggiungendo un'altezza pari a -1,7 DS (migliore del suo target genetico). A questo punto si pone diagnosi di deficit transitorio di GH secondario a ritardo costituzionale di crescita e pubertà (RCCP).

Background

Il RCCP rappresenta la più frequente causa di falsa positività nella diagnosi di deficit classico di GH (GHD), per la sua elevata frequenza e la fisiologica riduzione della secrezione del GH che spesso accompagna il ritardo puberale. Vi sono da anni proposte di creare artificialmente una condizione ormonale similpuberale attraverso un breve trattamento (priming) con ormoni sessuali ed eseguire i test da stimolo per il GH sotto l'effetto di questo.

Ci siamo chiesti se è possibile individuare preventivamente i casi di deficit di GH solo transitorio e secondario a ritardo puberale e quindi effettuare una diagnosi prospettica e non retrospettiva, come nel nostro caso. Il priming con estrogeni aumenta l'efficacia diagnostica dei test da stimolo con GH?

La domanda in tre parti

Nei bambini con ritardo di crescita [POPOLAZIONE] il priming con estrogeni [INTERVENTO] aumenta l'accuratezza diagnostica nella diagnosi di GHD transitorio? [OUTCOME]

Strategia di ricerca

Verifichiamo nel browser MESH di PubMed l'esistenza dei seguenti termini: "Growth disorders" AND "Estradio". Conduciamo una prima ricerca sulla letteratura secondaria (Cochrane Database) ma non otteniamo alcun risultato pertinente. Utilizziamo quindi in PubMed la maschera delle "Clinical Queries"; selezioniamo **Diagnosis AND Specificity** e troviamo tre articoli. Dopo aver letto gli abstract, ne selezioniamo uno come utile alla nostra ricerca.

Per corrispondenza:

Marina Aloï

e-mail: marinaaloi@hotmail.com

leggere e fare

Articolo selezionato

Martinez AS et al. Estrogen priming effect on Growth Hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Nov; 85(11):4168-72

Caratteristiche dello studio

Setting: Clinica endocrinologica

Nazione: Argentina

Tipo di studio: Trial clinico randomizzato in doppio cieco

Pazienti e interventi confrontati

Sono stati arruolati nello studio 59 bambini, suddivisi in due gruppi:

- ▶ **Gruppo SS (bassa statura):** 44 bambini (10 F,34 M) con bassa statura idiopatica, definita mediante l'esclusione delle principali cause patologiche di bassa statura (assenza di caratteri fenotipici suggestivi di GHD, anomalie neuroradiologiche, esclusione di celiachia e altre condizioni patologiche determinanti importante deficit staturale), ma che presentavano una secrezione di GH subnormale ai test da stimolo ed età compresa tra 5 e 17,3 anni
- ▶ **Gruppo GHD:** 15 bambini (9 F, 6 M) con una sospetta diagnosi di deficit di GH classico, in base a criteri clinico-auxologici (bozze frontali prominenti, naso a sella ecc.), neuroradiologici (ectopia, segnale luminoso, ipofisi, ecc.) ed endocrinologici (deficit ipofisari multipli), con una ridotta secrezione di GH ai test da stimolo ed età compresa tra 4,8 e 16 anni

L'intervento consiste nella somministrazione di una singola dose quotidiana di estradiolo valerato per os (1-2 mg) o placebo a ciascun soggetto (seguita da inversione dei due gruppi, in modo che ciascun bambino ricevesse sia E2 che placebo), seguita da test di stimolazione del GH (arginina o clonidina) e misurazione del picco massimo di GH.

Lo scopo è stato quello di valutare l'effetto della somministrazione di estrogeni

sull'efficacia diagnostica dei test da stimolo per il GH in bambini con RCCP e GHD.

Analisi dell'accuratezza diagnostica dei test da stimolo per il GH dopo pretrattamento con estrogeni

Sensibilità: 15/15=100%

con placebo 13/15= 86,7%

Specificità 97.7%

con placebo 40/44= 90,9%

Valore predittivo positivo 15/16= 93,8%

Valore predittivo negativo 43/43= 100%

Rapp. di verosimiglianza per test positivo $1/(1-0.977)= 44$

con placebo $0,867/(1-0,909)= 9,5$

Rapp. di verosimiglianza per test negativo $(1-1)/0.977= 0$

con placebo $(1-0,867) /0,909= 0,15$

Il riscontro di un rapporto di verosimiglianza per test positivo superiore a 10 ci indica l'utilità del priming con E2 nel migliorare l'accuratezza diagnostica dei test da stimolo per il GH. Il riscontro di un rapporto di verosimiglianza per test negativo molto basso, inferiore a 0,1, ci permette di affermare che la negatività del test in esame è fortemente suggestiva di assenza di malattia (cioè deficit di GH persistente).

Conclusioni

L'articolo esaminato dimostra che i test da stimolo per GH dopo priming con estrogeni hanno una buona accuratezza diagnostica poiché riducono il numero dei falsi positivi. Pertanto potrebbero essere utili nella diagnosi differenziale tra bambini con GHD transitorio e secondario a RCCP e bambini con GHD persistente.

Tre giorni di priming con E2 potrebbero precedere l'esecuzione dei test in bambini prepuberi soprattutto se il quadro fenotipico è incerto e il sospetto di RCCP molto elevato (familiarità positiva, ritardo o assenza dello sviluppo puberale associato a deficit staturale, sesso maschile, esclusione di cause patologiche di bassa statura). ♦

TABELLA: VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AI TEST DA STIMOLO DOPO PRIMING

	Deficit di GH	Short stature	Totale
Test positivo (picco GH <9 mcg/l)	15	1	16
Test negativo (picco GH > 9 mcg/l)	0	43	43
Totale	15	44	59

Gruppo di lavoro PUER
 "Assistenza alla puerpera e al neonato"
 in collaborazione col
 Centro per la Salute del Bambino ONLUS

"LE CURE ALLA PUERPERA E AL NEONATO NELLE PRIME SETTIMANE"
 Trieste, 12-14 gennaio 2005

Mercoledì 12 gennaio

ADATTAMENTO NEONATALE E BENESSERE DELLA PUERPERA

09.00-10.00 Introduzione (G. Colombo)

10.00-11.00

L'adattamento organico del neonato nelle prime 48 ore, l'adattamento relazionale/affettivo del neonato nei primi 7 giorni, l'adattamento del nucleo familiare (G. Rapisardi)

11.15-13.00

Le modificazioni organiche della puerpera nelle prime 48 ore, l'adattamento della puerpera ai ritmi del neonato (C. Chiodini)

14.00-16.00

OSSERVARE, COMUNICARE, ASSISTERE per valorizzare la capacità di osservazione degli aspetti relazionali e comunicativi delle situazioni cliniche e loro utilizzo (M. Gangemi)

16.00-17.00

Introduzione alle abilità di counselling (M. Gangemi)

Giovedì 13 gennaio

IL SOSTEGNO DELL'ALLATTAMENTO AL SENO

09.00-10.00 Fisiologia della lattazione (B. Zapparoli)

10.00-11.30 Valutazione della poppata (C. Chiodini)

11.45-13.00 Problemi del seno (C. Chiodini)

14.00-15.30 Bassa introduzione di latte (B. Zapparoli)

15.30-17.00 L'influenza dei contesti (G. Colombo)

Venerdì 14 gennaio

LE AZIONI E I CONTESTI: ASSISTENZA ALLA PUERPERA E AL NEONATO IN OSPEDALE, A CASA, NEL TERRITORIO

09.00-11.15

Identificazione e valutazione dei parametri per la cura della puerpera e del neonato con competenze relative al primo intervento, all'invio/ricovero (B. Zapparoli)

11.30-13.00

Raccomandazioni per l'assistenza alla puerpera e al neonato (G. Rapisardi)

14.00-15.00

L'influenza del contesto (G. Colombo)

15.00-17.00

Criticità nella comunicazione tra operatori e progetto di miglioramento (G. Colombo)

17.00-17.30

Verifica per ECM e verifica gradimento corso

Segreteria organizzativa:

Mariarosa Milinco
 tel. 040 300551 / fax 040 3224842
 E-mail: mariarosa.milico@csbonlus.org
 Centro per la Salute del Bambino
 Via dei Burlo, 1 - 34123 Trieste
 www.csbonlus.org e-mail: info@csbonlus.org