

## Quando e come effettuare il *priming* per la valutazione dell'increzione del GH nell'età evolutiva

Chiara Guzzetti, Manuela Gallo, Sandro Loche.

SSD Endocrinologia e Centro Screening Neonatale, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", ARNAS Brotzu, Cagliari, Italia

Autore corrispondente

Sandro Loche

sandro.loche@aob.it

La diagnosi di deficit di ormone della crescita (GHD) si basa sulla presenza di caratteristiche clinico-auxologiche (bassa statura, ridotta velocità di crescita, ritardo dell'età ossea, statura inferiore al bersaglio genetico) e parametri di laboratorio (studio dell'asse GH-IGF-1)[1]. Per stabilire l'eziologia del GHD si rendono necessarie indagini neuroradiologiche e genetiche. L'IGF-1 (Insulin Growth Factor-1) media la maggior parte delle azioni del GH. La sua concentrazione plasmatica è stabile durante la giornata, ma è influenzata da numerosi fattori, quali ad esempio lo stato nutrizionale. Pertanto, il solo dosaggio dell'IGF-1, pur avendo un'elevata specificità, ha una bassa sensibilità e non consente di studiare adeguatamente la funzionalità dell'asse GH-IGF-1[1].

Per valutare la secrezione di GH è necessaria l'esecuzione di test da stimolo (GHST). Attualmente, la nota AIFA 39 definisce i criteri per la diagnosi di GHD (risposta di GH a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti  $<8 \mu\text{g/L}$  o  $<20 \mu\text{g/L}$  se si utilizza il test potenziato GHRH + Arginina). I GHST hanno numerosi limiti, sono caratterizzati da una bassa sensibilità e specificità e sono poco riproducibili[1].

La secrezione spontanea o stimolata di GH è influenzata, tra i vari fattori, anche dalla concentrazione di steroidi sessuali[2,3]. In fase peri-puberale la concentrazione di steroidi sessuali e di GH è bassa. In questo periodo la velocità di crescita dei pazienti diminuisce, raggiungendo valori anche inferiori a quelli osservati in prepubertà ( $<4 \text{ cm/anno}$ ). Il successivo e progressivo incremento dei livelli di steroidi sessuali determina un aumento della secrezione spontanea di GH, responsabile della crescita rapida che si osserva durante la pubertà (8-10 cm/anno). Anche la somministrazione esogena di steroidi sessuali determina un aumento della secrezione di GH, dovuto principalmente all'azione degli estrogeni. Infatti, è stato dimostrato che tale effetto non è presente per la somministrazione di androgeni non aromatizzabili o la somministrazione contemporanea di testosterone ed inibitori dell'aromatasi[2,3].

Una risposta falsamente positiva ai GHST è frequente nel periodo peri-puberale, caratterizzato da basse concentrazioni di steroidi sessuali. In questa fase è difficile differenziare il GHD dal ritardo costituzionale di crescita e sviluppo (RCCS). La diagnosi differenziale è spesso possibile dopo somministrazione di steroidi sessuali prima del GHST (*priming*) [2-4].

Tuttavia, anche l'utilizzo del *priming* ha numerosi limiti e i risultati degli studi che hanno valutato l'effetto della pubertà e/o del *priming* sulla risposta ai GHST sono contrastanti [2,3]. Innanzitutto si tratta di una procedura non fisiologica, non esiste un protocollo standardizzato, non vi è accordo su quali pazienti sottoporre a *priming*, e non esistono limiti di normalità della risposta ai GHST dopo *priming*. Non c'è quindi accordo a livello internazionale sull'utilità e le modalità di esecuzione del *priming*, come confermato da una recente indagine europea[5]. Tra le principali motivazioni contrarie all'uso del *priming* vi è la preoccupazione di sotto-diagnosticare pazienti con GHD in peri-pubertà. Alcuni lavori, infatti, hanno dimostrato come il *priming* possa determinare un incremento della secrezione stimolata di GH anche in pazienti con GHD già accertato [3]. Il *priming* potrebbe determinare un aumento della secrezione di GH artificioso e temporaneo, con successivo ritorno a una secrezione di GH subnormale. Infine, in circa il 3% dei pazienti sottoposti a *priming* sono stati riportati effetti collaterali quali priapismo, dolore

testicolare e incremento transitorio della peluria pubica nei maschi e transitorio aumento del volume mammario nelle femmine.

Attualmente, le linee guida[6,7] suggeriscono di utilizzare il *priming* esclusivamente in bambini prepuberi di età superiore agli 11 anni e bambine prepuberi di età superiore ai 10 anni, con prognosi staturale inferiore alle -2 deviazioni standard. Il protocollo suggerito dalle linee guida è riportato in Tab 1.

In conclusione, l'utilizzo del *priming* con steroidi sessuali in pazienti in età adolescenziale prepuberi aumenta l'accuratezza dei GHST nella diagnosi differenziale tra pazienti con GHD dai RCCS o dai pazienti con bassa statura idiopatica. Non c'è accordo sull'utilizzo del *priming* nelle altre fasce d'età.

**Tabella.** Quando e come effettuare il priming secondo le ultime linee guida[6,7]

Maschi	Femmine
<b>Quando effettuare il priming?</b>	
Prepuberi Età > 11 anni	Prepuberi Età > 10 anni
<b>Come effettuare il priming?</b>	
17β-estradiolo 2 mg per os (1 mg per peso <20 kg) nelle 2 sere precedenti al test o testosterone depot 20-100 mg intramuscolo 5-7 giorni prima del test	17β-estradiolo 2 mg per os (1 mg per peso <20 kg) nelle 2 sere precedenti al test

**Conflitti di interesse.** Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

**Consenso informato** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana

**Studi sugli animali.** Gli autori non hanno eseguito studi sugli animali

#### Lecture Consigliate

1. Di Iorgi N, Morana G, Allegri AE et al (2016) Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 30(6):705-736. doi: 10.1016/j.beem.2016.11.008
2. Rosenbloom AL (2011) Sex hormone priming for growth hormone stimulation testing in pre- and early adolescent children is evidence based. *Horm Res Paediatr* 75(1):78-80. doi: 10.1159/000323353
3. Wetterau LA (2012) The pros and cons of sex steroid priming in growth hormone stimulation testing. *J Pediatr Endocrinol Metab* 25(11-12):1049-55. doi: 10.1515/jpem.2011.327
4. Galazzi E, Improda N, Cerbone M (2020) Clinical benefits of sex steroids given as a priming prior to GH provocative test or as a growth-promoting therapy in peripubertal growth delays: Results of a retrospective study among ENDO-ERN centres. *Clin Endocrinol (Oxf)* doi: 10.1111/cen.14337