



FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology

8-11 gennaio 2020 - Roma



QUELLO CHE L'ENDOCRINOLOGO DEVE SAPERE DELLA DIAGNOSTICA DEL GH E IGF1

1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

U.O.C ENDOCRINOLOGIA
A.O.U "FEDERICO II"

SPECIALIZZANDO
Dott. Enrico Riccio

TUTOR
Dott.ssa Claudia Pivonello



1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

Anamnesi

R.P.

- Sesso: Maschio
- Età: 52 aa
- Professione: Impiegato
- Altezza: 172,5 cm
- Peso: 90 kg
- BMI: 30,5 kg/m²
- Ex fumatore: circa 20 sigarette/die

Patologica remota:

- Ipertensione arteriosa
- Sclerosi multipla primariamente progressiva
- Macroadenoma ipofisario non funzionante operato nel 2003 per via endoscopica endonasale transfenoidale
- Si reca presso i Nostri Ambulatori per praticare regolare follow up clinico. **In tale sede lamenta peggioramento dell'astenia e malessere generale. Riferisce ridotta capacità di concentrazione e calo del rendimento lavorativo.**

1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

Anamnesi farmacologica

- **Ramipril 10 mg:** 1 cpr al dì
- **Ocrelizumab 600 mg:** 1 infusione ogni 6 mesi
- **Biotina 100 mg:** 1 cpr per 3 volte al dì
- **Levetiracetam 500 mg:** 1 cpr per 2 volte al dì
- **Escitalopram 20 mg:** 1 cpr al dì
- **Colecalciferolo 25000 UI:** 1 fl ogni 15 giorni
- **Cortisone acetato 25 mg:** 1 cpr al mattino; ½ cpr al pomeriggio
- **Levotiroxina 75 mcg:** 1 cpr al dì
- **Testosterone gel 2%:** 5 puff al dì
- **Sildenafil 100 mg:** 1 film orosol. all'occorrenza

1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

Esami ematici

Glicemia: 86 mg/dL

Creatinina: 0.7 mg/dL

Colesterolo totale: 219 mg/dl

HDL: 35 mg/dl

Trigliceridi: 185 mg/dl

LDL: 147 mg/dl

Na: 138 mmol/L

K: 4,1 mmol/L

TSH: 0.08 μ U/mL

FT3: 5.2 pg/mL

FT4: 1.90 ng/dL

Vitamina D: 74 ng/mL

PTH: 15 pg/mL

IGF-1: 65 ng/mL (52 - 225)

FSH: 0.4 mU/mL

LH: 1.2 mU/mL

Testosterone totale: 335 ng/dL

ACTH: 5 pg/ml

Cortisolo: 14.2 μ g/dl

CLU: 139 μ g/24h

1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

1. COME PROSEGUIRESTE L'INQUADRAMENTO DELL'ASTENIA DEL PAZIENTE?

- a. Il paziente presenta già 3 deficit ipofisari e può iniziare direttamente terapia sostitutiva con rhGH.
- b. E' necessaria la conferma tramite test di stimolo con ITT o GHRH + arginina.
- c. Andrebbe praticato un prelievo basale di GH prima di valutare il test di stimolo.
- d. L'astenia del paziente è da ricondurre interamente alla sclerosi multipla senza necessità di alcun test.

1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

SPECIAL FEATURE

Clinical Practice Guideline

GH deficiency

1.9 In patients with suspected GH deficiency (GHD), we recommend GH stimulation testing. Single GH measurements are not helpful. (1|⊕⊕⊕⊕)

1.10 We recommend using appropriately controlled body mass index (BMI) cutoffs to assess peak GH values. (1|⊕⊕⊕⊕)

1.11 We suggest against biochemical testing for GHD in patients with clear-cut features of GHD and three other documented pituitary hormone deficits. (2|⊕⊕⊕⊕)

Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Maria Fleseriu (chair), Ibrahim A. Hashim, Niki Karavitaki, Shlomo Melmed, M. Hassan Murad, Roberto Salvatori, and Mary H. Samuels

ETÀ ADULTA

NOTA 39 AIFA

E' indicata la terapia con rGH in pazienti adulti (con BMI $<29.9 \text{ kg/m}^2$), con età maggiore di 25 anni, se presentano un picco di GH dopo test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) $<3 \text{ } \mu\text{g/L}$ oppure dopo test GHRH + arginina $<9 \text{ } \mu\text{g/L}$; per pazienti obesi (BMI $>30 \text{ kg/m}^2$) il picco di GH dopo GHRH + arginina dovrà essere $<4 \text{ } \mu\text{g/L}$.

Per

- ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);
- ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan.
- pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata.

1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

TEST GHRH + ARGININA

	T0'	T60'	T120'
GH	0.52	0.89	0.67

Il paziente inizia terapia con rhGH al dosaggio di 0,2 mg/die


Controllo 3 mesi dopo inizio di terapia:
IGF-1 → 368 ng/mL (52 – 225)

Visti i livelli elevati di IGF-1 con basse dosi di GH si decide di rivalutare la diagnosi.



1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

2. QUALE POTREBBE ESSERE LA CAUSA DEI BASSI LIVELLI DI GH AL TEST DI STIMOLO?

- a. Il paziente ha il deficit di GH ma ha una aumentata sensibilità al rhGH.
 - b. Il test non era stato eseguito correttamente.
 - c. L'ocrelizumab assunto dal paziente interferisce col dosaggio del GH.
 - d. La biotina assunta dal paziente interferisce col dosaggio del GH.
- 

1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

DE GRUYTER

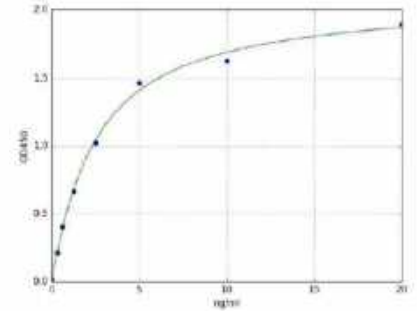
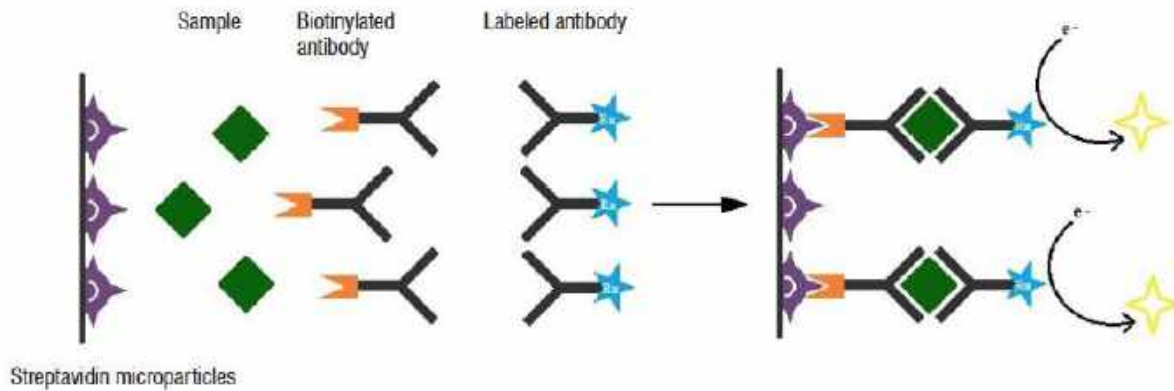
Clin Chem Lab Med 2017; aop

Marie-Liesse Piketty*, Dominique Prie, Frederic Sedel, Delphine Bernard, Claude Hercend, Philippe Chanson and Jean-Claude Souberbielle

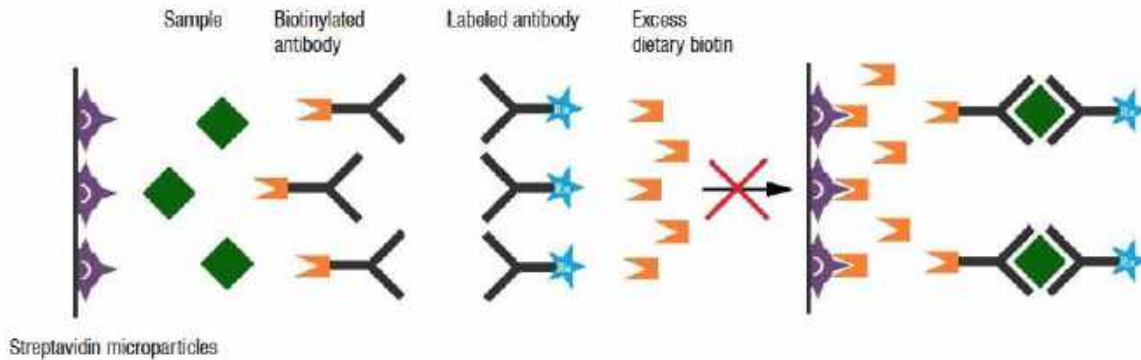
High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference

Biotin-Based Immunoassays at High Risk for Analytic Interference by Biotin Supplements				
Multitest Assay System	No. of Methods			Vulnerable Immunometric and Competitive Methods With IFTs of <51 ng/mL or no IFTs Reported in the Product Labeling Method(s) [IFT in ng/mL] or Method(s) [NR] ^b
	Total	BBA ^s	High Risk ^a	
Elecsys ^c	66	66	44	Folate [5]; anti-HBsAg [8]; anti-PO, anti-TSHR, and total T3 [10]; free T4, progesterone, and TnT [20]; TSH [25]; anti-CCP, anti-HBc, procaltitonon, CK-MB, cortisol, DHEAS, free PSA, GH, BNP, TSTN, thyroglobulin, and Tnl [30]; CA 125 [35]; estradiol [36]; calcitonin, HBeAg, HBsAg, hCG, prolactin, and T uptake [40]; anti-HCV [42]; iPTH, anti-HAV, anti-HAV IgM, B12, Cyfra 21-1, ferritin, HE4, HSV-1 IgG, HSV-2 IgG, LH, myoglobin, osteocalcin, rubella IgG, and rubella IgM [50]
Vitros ^d	37	30	28	Tnl [2.4]; estradiol, iPTH, LH, and TSH [4.8]; cortisol, hCG, AFP, anti-HAV, anti-HAV IgM, anti-HBe, CA 125, CA 15-3, CEA, CK-MB, ferritin, folate, FSH, HBeAg, prolactin, TSTN, and total PSA [10]; 25 OHD [15]; B12, myoglobin, BNP, and progesterone [20]; anti-HBc IgM [NR]
Access/DXI ^e	37	15	6	Free T3 [10]; CA 19-9, free T4, myoglobin, thyroglobulin, and total T3 [NR]
Centaur ^f	65	23	7	HBsAG and Tnl [10]; folate [13]; HAV total [25]; TSTN and anti-HBc IgM [30]; anti-HAV IgM [50]
Immulinite 2000 ^f	60	60	6	IgE allergy, gastrin, CA 15-3, CRP, free T3, and thyroglobulin [NR]
Dimension ^f	26	23	6	Free T3, free T4, and digoxin [50]; hCG, myoglobin, and Tnl [NR]
Architect i2000 ^g	47	4	0	None
Liaison XL ^h	36	0	0	None

NON-COMPETITIVE ASSAY




NON-COMPETITIVE ASSAY – HIGH BIOTIN LEVELS





1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

**3. SI DECIDE DI RIPETERE IL TEST DI STIMOLO PREVIA
SOSPENSIONE DELLA BIOTINA. PER QUANTO TEMPO
DEVE ESSERE SOSPESA?**

- a. 24 ore**
 - b. 7 giorni**
 - c. 72 ore**
 - d. 30 giorni**
- 

1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

DE GRUYTER

Clin Chem Lab Med 2017; aap

Marie-Liesse Piketty*, Dominique Prie, Frederic Sedel, Delphine Bernard, Claude Hercend, Philippe Chanson and Jean-Claude Souberbielle

High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference

auto-medication with moderately high dose (as evidenced in V1 and V2 subjects). As expected, the time interval is longer for biotin 300 mg dose, because of a calculated half-life varying between 7.8 and 18.8 h (no accumulation of biotin in blood is expected in case of repeated administration [12]). Two to three days off biotin has been reported to be sufficient to recover normal fT4 and TSH assays values in patients receiving 100 mg t.i.d. [4, 7, 9], but a 7-day washout period was needed before anti-TSH receptor antibody assay normalized [10].

1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

RIPETIZIONE DEL TEST GHRH + ARGININA

	T0'	T60'	T120'
GH	0.90	5.64	4.21

ETÀ ADULTA

NOTA 39 AIFA

E' indicata la terapia con rGH in pazienti adulti (con BMI <29.9 kg/m²), con età maggiore di 25 anni, se presentano un picco di GH dopo test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) <3 µg/L oppure dopo test GHRH + arginina <9 µg/L; per pazienti obesi (BMI >30 kg/m²) il picco di GH dopo GHRH + arginina dovrà essere <4 µg/L.


Per

- ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);
- ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan.
- pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata.

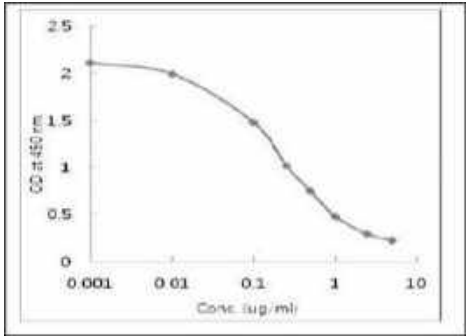
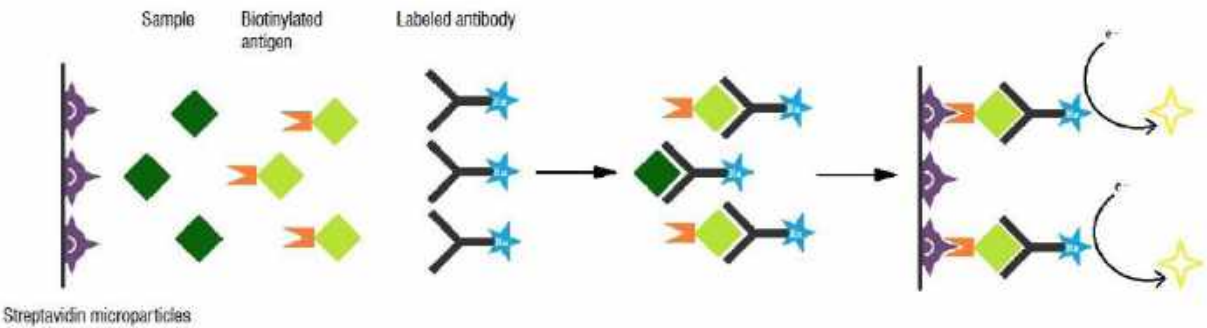


1° CASO CLINICO: DEFICIT DI GH

CONCLUSIONI

- È fondamentale che l'endocrinologo integri il dato di laboratorio con la clinica.
 - Non bisogna sottovalutare le possibilità di interferenze che possono essere presenti con dosaggi anche minori di biotina, rilevabili in numerosi prodotti da banco.
 - Nei limiti delle possibilità terapeutiche è consigliabile la sospensione di eventuali sostanze interferenti prima dell'esecuzione di esami ematici.
 - È di fondamentale importanza informare il laboratorio sull'utilizzo, da parte del paziente, di eventuali agenti interferenti e altrettanto importante è conoscere la metodica e il kit utilizzato dal laboratorio centralizzato.
- 

COMPETITIVE ASSAY



COMPETITIVE ASSAY – HIGH BIOTIN LEVELS

