

## Diagnostica del deficit di GH nell'adulto durante indisponibilità di GHRH

Daniela Cuboni, Valentina Gasco

Dipartimento di Scienze Mediche, Divisione di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo

Università degli Studi di Torino, Torino, Italia

Corresponding author:

Valentina Gasco

SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo

Dipartimento di Scienze Mediche

Città della Salute e della Scienza di

Torino c.so Dogliotti 14 10126 Torino

Tel 011.6334317 Fax 011.6647421

e-mail [valentina.gasco@unito.it](mailto:valentina.gasco@unito.it)

### Quando sospettare il deficit di GH nell'adulto:

La sindrome clinica che deriva dal deficit di GH (GHD) nell'adulto si caratterizza per alterazioni della composizione corporea, con aumento dell'adiposità viscerale, diminuzione della massa magra e riduzione della performance muscolare, insulinoresistenza con alterazioni del metabolismo glucidico e dislipidemia, con conseguente aumento del rischio cardiovascolare, maggiore incidenza di osteoporosi e fratture con riduzione generale della qualità della vita [1, 2]. Appare evidente come la mancanza di segni patognomonicosi così come la frequente presenza di tali sintomi nella popolazione generale rendono la diagnosi di GHD dell'adulto difficile sulla base del solo quadro clinico. In tale contesto, assume dunque un ruolo centrale l'identificazione dell'*'adeguato contesto clinico'* in cui andare a ricercare il GHD.

Le principali linee guida (LG) suggeriscono di porre il sospetto di GHD nel soggetto adulto in caso di [3–6]:

- pregresso GHD nell'età pediatrica; in questo caso, una rivalutazione della secrezione somatotropa non è necessaria in caso di mutazioni genetiche già precedentemente evidenziate o di danno organico ipofisario permanente; una rivalutazione sarà invece necessaria alla transizione ad età adulta in tutti i casi di GHD idiopatico dell'infanzia
- pazienti con documentata patologia strutturale ipotalamo-ipofisaria (in particolare, lesioni espansive ed esiti del loro trattamento, chirurgico o radioterapico; traumi cranici; patologie infiltrative, ischemiche ed emorragie subaracnoidee; sindrome della sella vuota)
- pazienti con diagnosi di altri deficit ipofisari, quali ipotiroidismo, ipocorticosurrenalismo o ipogonadismo secondari

In riferimento a quest'ultimo punto, la presenza di tre o più deficit ipofisari, associata o meno a ridotti livelli di IGF-I, è gravata da una probabilità di GHD >95% per cui, secondo le LG, in questi casi non è necessaria ulteriore conferma diagnostica [3–6].

### Test diagnostici:

La secrezione di GH è pulsatile e segue un preciso ritmo circadiano, con livelli indosabili tra i diversi picchi secretori. Ne consegue che il dosaggio di GH random non risulta affidabile per la diagnosi. Anche il dosaggio di IGF-I, sebbene più stabile, spesso non risulta dirimente nella diagnosi di GHD dell'adulto: a causa di una progressiva riduzione fisiologica con l'età, i livelli di IGF-I nel paziente adulto affetto da GHD risultano frequentemente sovrapponibili a quelli dei soggetti sani di pari età.

Inoltre, alcune condizioni sono caratterizzate da ridotti livelli circolanti di IGF-I in assenza di GHD: terapia con estrogeni orali, anoressia nervosa o digiuno prolungato, diabete mellito scompensato, insufficienza epatica e ipotiroidismo severo [1, 2].

L'unico modo per porre diagnosi di GHD nell'adulto è quindi quello di dimostrare il mancato innalzamento sovra-soglia di GH a seguito dell'esecuzione di specifici test farmacologici [1].

I test utilizzabili sono molteplici e la scelta del più adatto dipende dal contesto clinico, dalla presenza di eventuali controindicazioni e dalla disponibilità delle molecole. I cutoff di GH identificati come diagnostici di GHD differiscono a seconda del test eseguito [1].

Per le caratteristiche di ciascun test riconosciuto come utile strumento per la diagnosi di GHD dalle diverse LG internazionali si veda **tabella 1**.

### **Dalle linee guida alla pratica clinica:**

In Italia, la prescrivibilità e rimborsabilità della terapia sostitutiva con rhGH sono disciplinate dalla nota AIFA 39.

Sebbene le diverse LG abbiano riconosciuto nel tempo l'utilità dei diversi test dinamici elencati in **tabella 1**, in Italia fino a poco tempo fa gli unici test riconosciuti come strumenti validi alla diagnosi del GHD nel soggetto adulto, erano il test GHRH+ARG e il test all'ipoglicemia insulinica (ITT).

Dal 2023, in considerazione della carenza e della difficoltà di reperimento di GHRH, il test combinato GHRH+ARG non risulta essere più realizzabile. L'alternativa è l'ITT, che richiede stretta supervisione medica e infermieristica per il timore di ipoglicemia, può essere pericoloso in alcuni pazienti per i potenziali effetti collaterali legati alla neuroglicopenia (fino alla perdita di coscienza, con il rischio di crisi epilettiche) ed è del tutto controindicato nei pazienti anziani e in quelli a rischio cardio-cerebrovascolare.

Ad agosto 2023 la Società Italiana di Endocrinologia (SIE) e l'Associazione Medici Endocrinologi (AME) hanno pertanto presentato richiesta formale di modifica della nota 39 affinché fosse integrata la dicitura circa l'utilizzo del test al glucagone (GST) e del test con macimorelin, oltre all'assenza di necessità di eseguire ulteriori approfondimenti in caso di presenza di almeno altri tre deficit ipofisari.

Nell'ottobre 2023, tramite pubblicazione del comunicato sul Portale istituzionale dell'Agenzia (<https://www.aifa.gov.it/-/utilizzo-test-alternativi-diagnosi-deficit-gh-per-farmaci-nota-39>), l'AIFA ha autorizzato, limitatamente al periodo di carenza del GHRH, il GST per la diagnosi di GHD nel paziente adulto secondo quanto previsto dalla nota 39. Non è stato invece approvato né il test con macimorelin né la presenza di 3 altri deficit ipofisari come condizione sufficiente a porre diagnosi di GHD nel soggetto adulto senza necessità di ricorrere a test dinamico.

Tabella 1

Test disponibili per la diagnosi di deficit di ormone della crescita (GHD) dell'adulto

	GHRH + Arginina	ITT	GHRH + GHRP-6	GST	Macimorelin
<b>Modalità di esecuzione</b>	GHRH 1-44 1 µg/kg ev + infusione di Arginina HCl 0.5 g/kg (max 30 g)	Insulina regolare 0.1-0.15 UI/kg ev	GHRH 1-44 1 µg/kg ev + GHRP-6 1 µg/kg ev	Glucagone 1-1.5 mg im	Macimorelin 0.5 mg/kg orale
<b>Prelievi</b>	GH a 30'-45'-60'	GH e glucosio a 0'-30'-45'-60'-90'	GH a 0'-15'-30'	GH e glucosio a 0'-30'-60'-90'-120'-150'-180'-210'-240'	GH a 30'-45'-60'-90'
<b>Cut-off di GH diagnostici</b>	- ≤11.5 µg/l se BMI <25 kg/m <sup>2</sup> ; - ≤8 µg/l se BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup> ; - ≤4.2 µg/l se BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	- <3-5 µg/l	- <10 µg/l se BMI ≤35 kg/m <sup>2</sup> ; - <5 µg/l se BMI >35 kg/m <sup>2</sup>	- ≤3 µg/l se BMI <25 kg/m <sup>2</sup> o se BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup> con alta probabilità pre-test; - ≤1 µg/l se BMI 25-30 kg/m <sup>2</sup> con bassa probabilità pre-test o se BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	- ≤2.8 µg/l
<b>Effetti collaterali</b>	Flushing, nausea, alterazioni del senso del gusto e dell'olfatto	Ipoglicemia severa	Flushing	Nausea, vomito, ipoglicemia tardiva	Disgeusia
<b>Controindicazioni</b>	Insufficienza renale cronica	Gravidanza, età >65 anni, epilessia, storia di CVD	Nessuna	Iperglicemia a digiuno, insulinoma	QT lungo
<b>Pro</b>	Sicurezza del test	- Valutazione simultanea dell'asse corticosurrenalico - Possibile utilizzo in caso di sospetto deficit ipotalamico - <i>Gold standard</i> diagnostico	Sicurezza del test	- Valutazione simultanea dell'asse corticosurrenalico - Possibile utilizzo in caso di sospetto deficit ipotalamico	- Somministrazione orale - Elevata tollerabilità
<b>Contro</b>	- Non utilizzabile in caso di sospetto deficit ipotalamico (es RT) - Attuale indisponibilità di GHRH	- Scarsa potenza in soggetti diabetici e obesi con necessità di alte dosi di insulina per raggiungere glicemia <40 mg/dl	- Non utilizzabile in caso di sospetto deficit ipotalamico (es RT) - Indisponibilità di GHRH e di GHRP-6	- Tempo di esecuzione lungo - Bassa accuratezza in soggetti con diabete	- Costi elevati - Possibilità di interazione tra macimorelin ed altri farmaci, con rischio di prolungamento dell'intervallo QT o risultati falsi positivi per riduzione della concentrazione plasmatica del peptide - Non commercializzato in Italia
<b>Linee Guida</b>	GHRS 2007 [5] ES 2011 [6] ES 2016 [4]	GHRS 2007 [5] ES 2011 [6] ES 2016 [4] AAACE 2019 [3]	GHRS 2007 [5]	ES 2011 [6] ES 2016 [4] AAACE 2019 [3]	AAACE 2019 [3]
<b>AIFA 2023</b>	Approvato	Approvato	NON approvato	Approvato	NON approvato

AAACE American Association of Clinical Endocrinology; AIFA Agenzia Italiana del Farmaco; BMI Body Mass Index; CVD: malattia cardiovascolare; ES Endocrine Society; ev somministrazione endovenosa; GH: ormone della crescita; GHRH Growth Hormone Releasing Hormone; GHRP-6 Growth Hormone Releasing Peptide 6; GHRS Growth Hormone Research Society; GST test al glucagone; ITT test all'ipoglicemia insulinica; im somministrazione intramuscolare; RT radioterapia.

**Conflitti di interesse:** Gli autori dichiarano di non aver conflitti di interesse.

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

**Studi sugli animali:** Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

## **Bibliografia**

1. Yuen KCJ (2023) Growth Hormone Stimulation Tests in Assessing Adult Growth Hormone Deficiency. In: Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.
2. Tritos NA, Biller BMK (2021) Current concepts of the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Rev EndocrMetabDisord* 22:109–116. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09594-1>
3. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et al (2019) AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE. *EndocrPract* 25:1191–1232. <https://doi.org/10.4158/GL-2019-0405>
4. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al (2016) Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:3888–3921. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
5. Ho KKY, 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants (2007) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 157:695–700. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0631>
6. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al (2011) Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J ClinEndocrinolMetab* 96:1587–1609. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0179>