

# Considerazioni sulla diagnosi di deficienza idiopatica isolata di ormone della crescita

Brunetto Boscherini\*, Stefano Cianfarani\*\*

\*Università Tor Vergata, Roma; \*\*DPUO Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" - Università Tor Vergata, Roma; Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stoccolma

## Abstract

*Considerations about the diagnosis of idiopathic isolated growth hormone deficiency. The diagnosis of idiopathic isolated growth hormone deficiency is the most frequent indication for the replacement therapy with growth hormone. However, clinical and laboratory data strongly argue against the real existence of this condition. A comprehensive and critical diagnostic approach based on clinical, laboratory and radiological evidence, is required to avoid to start chronic, useless, costly and potentially risky therapies.*

Quaderni acp 2014; 21(1): 31-32

*La diagnosi di deficienza idiopatica isolata di ormone della crescita rappresenta la più frequente indicazione per la terapia con ormone somatotropo. Tuttavia dati clinici e di laboratorio mettono in discussione la reale esistenza di tale condizione, quanto meno in un numero così ampio di pazienti. Una diagnosi basata su un approccio complessivo, che tenga conto di tutti i dati clinici, laboratoristici e radiologici valutati criticamente, permetterebbe di evitare di instaurare terapie croniche, inutili, costose e potenzialmente pericolose.*

Secondo la nota 39 del Ministero della Salute la prescrizione dell'ormone della crescita (GH) è riservata ai pazienti nei quali sia stata dimostrata una reale deficienza del GH (GH-D). In tale nota viene esplicitato che la diagnosi si deve basare su precisi criteri auxologici e, successivamente, sulla dimostrazione, mediante stimoli farmacologici, di un livello ematico massimo di GH inferiore a un valore-soglia definito per ogni tipo di test utilizzato.

Nella pratica clinica i pazienti con deficit di GH vengono sottoposti alla risonanza magnetica dell'encefalo per escludere una possibile causa tumorale o infiltrativa, ma anche per evidenziare quelle alterazioni anatomiche dell'area ipotalamo-ipofisaria che si possono associare a GH-D. Si possono identificare due gruppi di pazienti con GH-D: uno in cui esiste una alterazione organica o anatomica della regione ipotalamo-ipofisaria e un secondo in cui la causa della deficienza isolata di GH rimane sconosciuta. Tale condizione è definita GH-D idiopatica isolata (IIGH-D).

Esiste un'evidente differenza clinica tra i due gruppi: nel primo il deficit staturale prima della terapia, la risposta alla terapia con GH a breve e lungo termine e la statura finale sono significativamente maggiori rispetto al secondo gruppo

(IIGH-D) [1]. Inoltre è ampiamente riportato in letteratura che circa 2/3 dei bambini con diagnosi di GH-D, giunti al termine dell'accrescimento e sottoposti di nuovo al test di funzionalità ipofisaria per confermare la diagnosi ed eventualmente procedere alla terapia con GH in età adulta, mostrano una normalizzazione della risposta. Di conseguenza può sorgere il dubbio che i criteri di laboratorio fissati per la diagnosi di GH-D non siano corretti e portino a sovrastimarne l'incidenza con la conseguenza di instaurare terapie incongrue.

Le cause di una erronea diagnosi di GH-D sono molteplici. Anzitutto l'attendibilità dei test utilizzati per la diagnosi di laboratorio della GH-D: tale diagnosi si basa sulla dimostrazione di valori serici del GH inferiori a 10 ng/ml dopo due stimoli farmacologici (es. insulina, clonidina, arginina, glucagone e altri), oppure inferiori a 20 ng/ml se viene utilizzato un test combinato (es. arginina + GHRH) [2]. Questi valori-soglia sono stati però definiti arbitrariamente, prova ne sia che con il tempo, in conseguenza della sempre maggiore disponibilità del GH, tali valori sono andati progressivamente aumentando da 5 a 7, a 8 e infine a 10 ng/ml. È stato rilevato che il cut-off di 10 ng/ml, che dovrebbe separare i soggetti

sani da quelli con GH-D, ha molti limiti in quanto arbitrario, non riproducibile, soggetto a variabilità intraindividuale e influenzato dal peso corporeo, dalla dieta, dallo stadio puberale e dalla meto-dica usata [3-7]. Inoltre, il dosaggio del GH dopo uno stimolo farmacologico non può essere considerato fisiologico e, di conseguenza, non rispecchia la reale funzionalità ipofisaria di GH, anche in considerazione del fatto che, per la maggioranza dei test, i risultati non tengono conto dell'età, del sesso e del Body Mass Index (BMI) [5].

Tutti gli stimoli farmacologici attualmente utilizzati, con la sola possibile eccezione di quello insulinico, peraltro eccezionalmente usato nella pratica clinica per la sua pericolosità, hanno un tasso di risposte falsamente positive di circa il 20%. L'esecuzione di due test riduce ma non elimina questa possibilità di errore. Per quanto riguarda il test arginina + GHRH va considerato che nell'adulto è influenzato dal BMI [8]. Nel bambino il test si è dimostrato affidabile ma il risultato può risultare falsamente normale se l'origine del difetto è a livello ipotalamico [2].

Alcuni Autori ritengono che un pre-trattamento con gli steroidi sessuali durante l'età puberale nei bambini che non mostrano ancora segni di pubertà possa ridurre i falsi positivi, ma vi sono tuttora pareri discordi e la Consensus precedentemente citata non arriva a una dichiarazione condivisa [5].

Una seconda possibile fonte di errore riguarda l'interpretazione della risposta alla terapia con GH. In generale si ritiene che la conferma del deficit di GH, diagnosticato sulla base dei test farmacologici, sia data dall'entità della risposta alla somministrazione di GH nel primo anno di terapia, intesa come accelerazione della velocità di crescita staturale (VCS) rispetto all'anno precedente l'inizio della terapia stessa [9]. In realtà, nei soggetti con IIGH-D si ottiene un aumento della VCS, ma i risultati sia a breve termine

Per corrispondenza:  
Brunetto Boscherini  
e-mail: brunetto\_boscherini@fastwebnet.it

che sulla statura finale non solo sono sicuramente inferiori rispetto a quelli che si ottengono nei pazienti con alterazioni organico/anatomiche, bensì sovrapponibili a quelli che si ottengono nel bambino con “bassa statura idiopatica”, condizione in cui, per definizione, è escluso un deficit secretivo di GH [1].

L’analogia di risposta alla terapia tra IIGH-D e “bassa statura idiopatica” fa sospettare un’azione “farmacologica” e non “sostitutiva” del GH esogeno in entrambe le condizioni.

Un altro dubbio sulla reale esistenza della IIGH-D deriva dalla osservazione che, nella maggioranza dei pazienti con IIGH-D – nella nostra esperienza nella quasi totalità – la funzionalità somatotropica rivalutata durante o alla fine della pubertà risulta normale [10-11].

Questa “normalizzazione” della funzionalità somatotropica durante il periodo puberale o alla sua fine è stata interpretata come una deficienza “transitoria” di GH per l’azione stimolante degli steroidi sessuali sulla secrezione somatotropica. Tuttavia Loche et al. hanno trovato che in 28 di 33 di bambini prepuberli la diagnosi di IIGH-D non veniva confermata al retesting effettuato dopo 1-6 mesi [12]. Questa osservazione non supporta l’ipotesi di un difetto “transitorio” della secrezione di GH.

Poiché la formulazione della diagnosi di IIGH-D comporta il trattamento con GH per molti anni, il problema della sua reale esistenza non è solo di tipo speculativo, ma comporta anche importanti ricadute pratiche.

Anzitutto ancora oggi ci si interroga sui possibili effetti avversi a lungo termine della terapia con GH. Alcuni Autori hanno osservato, nei pazienti trattati con GH, un aumentato rischio di mortalità rispetto alla popolazione generale in Francia, specie se la dose utilizzata di GH era stata elevata [13]. Va tuttavia precisato che questi dati non sono stati confermati da altri Autori [14].

Inoltre il trattamento con GH comporta un aumento della incidenza di insulino-resistenza e del rischio di diabete mellito tipo 2 [15].

Ma altri aspetti vanno considerati, indipendentemente dal rischio (in verità ancora controverso) degli eventuali effetti avversi a lungo termine della terapia con GH.

Anzitutto è verosimile che un bambino sottoposto alla terapia giornaliera con GH per molti anni abbia inevitabili limitazioni nella sua vita quotidiana, con possibili conseguenze psicologiche anche a lungo termine. Inoltre non si può trascurare l’aspetto economico: la spesa in Italia è sostenuta dal SSN. Al momento nel nostro Paese sono in terapia con GH circa 12.000 soggetti e, in generale, la forma idiopatica di GH-D rappresenta la maggior parte di tutte le diagnosi per le quali è prescritta la terapia.

Da un calcolo sicuramente approssimativo, ma comunque indicativo, il trattamento con GH di un paziente per un anno mediamente costa al SSN circa 6000 euro; se si tiene conto della durata della terapia (in genere da cinque fino a dieci anni) e del numero dei bambini/adolescenti in terapia, l’onere sostenuto in Italia dal SSN risulta molto elevato.

In conclusione, i dati della letteratura e l’esperienza clinica pongono seriamente in dubbio la reale esistenza della deficienza isolata idiopatica dell’ormone della crescita. Data l’importanza della presenza di anomalie della regione ipotalamo-ipofisaria per la diagnosi di deficienza somatotropica e i dubbi sulla efficacia della terapia nei bambini con IIGH-D, tale diagnosi dovrebbe perciò essere considerata con estrema cautela, per esempio rivalutando il bambino anche prima della fine dell’accrescimento staturale, al fine di evitare di prolungare inutilmente una terapia così impegnativa per il piccolo paziente e la sua famiglia, oltre che per il SSN.

Infine, è auspicabile che nel prossimo futuro si utilizzino un approccio più rigoroso e basato sull’evidenza per definire a livello internazionale i criteri diagnostici per il deficit di GH. ♦

#### Bibliografia

- [1] Coutand R, Rouleau S, Despert F, et al. Growth and adult height in GH-treated children with non acquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4649-54.
- [2] Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(9):3323-7.

[3] GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):3990-3.

[4] Tassoni P, Cacciari E, Cau M, et al. Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep test performed e twice in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(1):230-4.

[5] Ho KK (GH Deficiency Consensus Workshop Participants). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the 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* 2007;157(6):695-700.

[6] Argente J, Caballo N, Barrios V, et al. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in patients with anorexia nervosa: effect of short and long term weight recuperation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7):2084-92.

[7] Maghnie M, Valtorta A, Moretta A, et al. Diagnosing growth hormone deficiency: the value of short-term hypocaloric diet. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(5):1372-8.

[8] Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, et al. The cut-off. Limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J End* 2005;153:257-64.

[9] Bakker B, Frane J, Anhalt H, et al. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:352-7.

[10] Bizzarri C, Pedicelli S, Boscherini B, et al. Early retesting for growth hormone (GH) secretion avoids useless extensions of GH treatments in children with idiopathic isolated GH deficiency. In Press.

[11] Cacciari E, Tassoni P, Cicognani A, et al. Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnosis growth hormone (GH) deficiency and predict therapy: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(6): 1663-9.

[12] Loche S, Bizzarri C, Maghnie M, et al. Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr* 2002;140(4):445-9.

[13] Carel JC, Ecosse E, Landier F, et al. Long term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the french SAGhE. Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):E 213-7. doi: 10.1210/jc.2011-2882.

[14] Savendahl L, Maes M, AlbertssonWikland K, et al. Long-term mortality and cause of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, the Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participants in EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97 (2):E213-7. doi: 10.1210/jc.2011-2882.

[15] Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000;355(9204):610-3.