

## IL DEFICIT DI GH NELL'ADULTO

### PREMESSE

L'ormone somatotropo (GH), oltre alla sua attività sui processi di crescita, esercita importanti azioni metaboliche e strutturali e sulla qualità di vita. Di conseguenza, la carenza di GH determina non solo una compromissione dell'accrescimento in età pediatrica, ma anche una sindrome metabolica e alterazioni funzionali di vari organi e sistemi in età adulta (1). È importante ricordare che la secrezione fisiologica di GH mostra comunque una progressiva riduzione età-dipendente e quindi soggetti anziani normali e pazienti adulti con GHD presentano forti similitudini in termini di profilo metabolico e funzioni strutturali (2, 3).

È ormai ampiamente dimostrato come la sindrome da GHD in età adulta possa giovare del trattamento sostitutivo con GH biosintetico (3) e, su questa base, tale indicazione terapeutica per il GH è stata approvata nella maggior parte delle nazioni. La sindrome da GHD in età adulta è dunque una realtà della pratica clinica endocrinologica e ad essa sono connessi problemi di tipo diagnostico e terapeutico.

In base a queste evidenze, il trattamento sostitutivo con GH umano ricombinante (rhGH) in pazienti ipopituitarici con severo GHD ha ricevuto l'approvazione ministeriale ed è entrato nella comune pratica clinica dal 1995 (4). La sua diagnosi e prescrizione terapeutica sono attualmente regolate dalla nota 39 della Commissione Unica del Farmaco (CUF).

### QUANDO SOSPETTARE IL DIFETTO DI GH NELL'ADULTO

La sindrome da GHD nell'adulto non è definita da sintomi e segni caratteristici, diversamente dalla compromissione dell'accrescimento che è tipica del GHD in età pediatrica (1); nell'adulto i segni e sintomi sono aspecifici, spesso sfumati e apparentemente trascurabili o difficilmente considerabili come conseguenza della carenza di GH se considerati singolarmente.

I **sintomi** sono scarsi e comprendono:

- una sindrome psicologica caratterizzata da uno stato di **malessere** e da alterazioni della qualità della vita (QoL);
- la riduzione della forza muscolare e dell'attività fisica.

I **segni** obiettivi sono rappresentati da:

- aumento dell'adiposità specie addominale (con aumento del rapporto vita/fianchi, WHR);
- riduzione della massa magra;
- ipotrofia di cute e annessi cutanei;
- ridotta performance muscolare durante esercizio fisico;

- anomalie morfologiche del cuore e riduzione della performance miocardica soprattutto sotto sforzo (5);
- alterazione del profilo del metabolismo lipidico (aumento dei livelli di colesterolo totale e della frazione LDL, riduzione dell'HDL, aumento del fibrinogeno e del PAI-I) associata ad una resistenza periferica all'insulina (con aumento del rischio di morte da cause cardiovascolari) (6);
- riduzione della densità minerale ossea.

## CAUSE

Il GHD può essere espressione di un difetto isolato della funzione ipofisaria (raramente su base genetica, più spesso sulla base di una sofferenza perinatale), **che si presenta nel bambino con una assenza o un rallentamento accrescitivo**, oppure essere parte di un ipopituitarismo multiplo **e più facilmente sospettabile anche in età pediatrica**; tali difetti possono essere congeniti oppure acquisiti (1).

Il **GHD acquisito** è molto più frequente in età adulta in pazienti con patologie che coinvolgono l'area ipotalamo-ipofisaria. Infatti, il sospetto di GHD **nel paziente adulto** è quasi ovvio nei pazienti con lesioni a carico della regione ipotalamo-ipofisaria (neoplastiche, granulomatose, infiammatorie), soprattutto dopo neurochirurgia e/o radioterapia. Sono più frequenti i difetti multipli, ma non è raro il riscontro di un GHD isolato. Il GHD si può manifestare anche come primo e talvolta unico segno di un'alterata funzione ipofisaria. Infatti, oltre l'80% dei pazienti con patologia ipotalamo-ipofisaria manifesta un severo GHD dopo neurochirurgia e/o radioterapia. Inoltre, un GHD in età adulta può essere presente anche in soggetti con pregresso trauma cranico, emorragia subaracnoidea e dopo neurochirurgia per tumori cerebrali di aree extra-ipotalamo-ipofisarie (7). Appare perciò evidente come il GHD debba essere sospettato e indagato anche in condizioni a rischio non così ovvio, soprattutto in presenza di segni e sintomi appropriati.

## COME PORRE LA DIAGNOSI

La diagnosi di GHD in età adulta si basa sulla dimostrazione di una ridotta risposta di GH ai test di stimolo in un appropriato contesto clinico (8). Il GHD in età adulta va ricercato, oltre che in tutte le condizioni di GHD diagnosticate in età pediatrica, in quelle ad alto rischio di GHD e ipopituitarismo acquisito (tumori, neurochirurgia e/o radioterapia della regione ipotalamo-ipofisaria) ed anche in condizioni precedentemente ritenute a basso rischio di complicanze endocrine, come ad esempio i traumi cranici. La **valutazione di un sospetto difetto** deve essere eseguita solo **dopo aver ottimizzato le terapie sostitutive concomitanti**.

### **Determinazione di IGF-I**

Come la secrezione spontanea di GH, anche i livelli plasmatici di IGF-I si riducono progressivamente nel corso della vita (2). Tuttavia esiste una marcata sovrapposizione

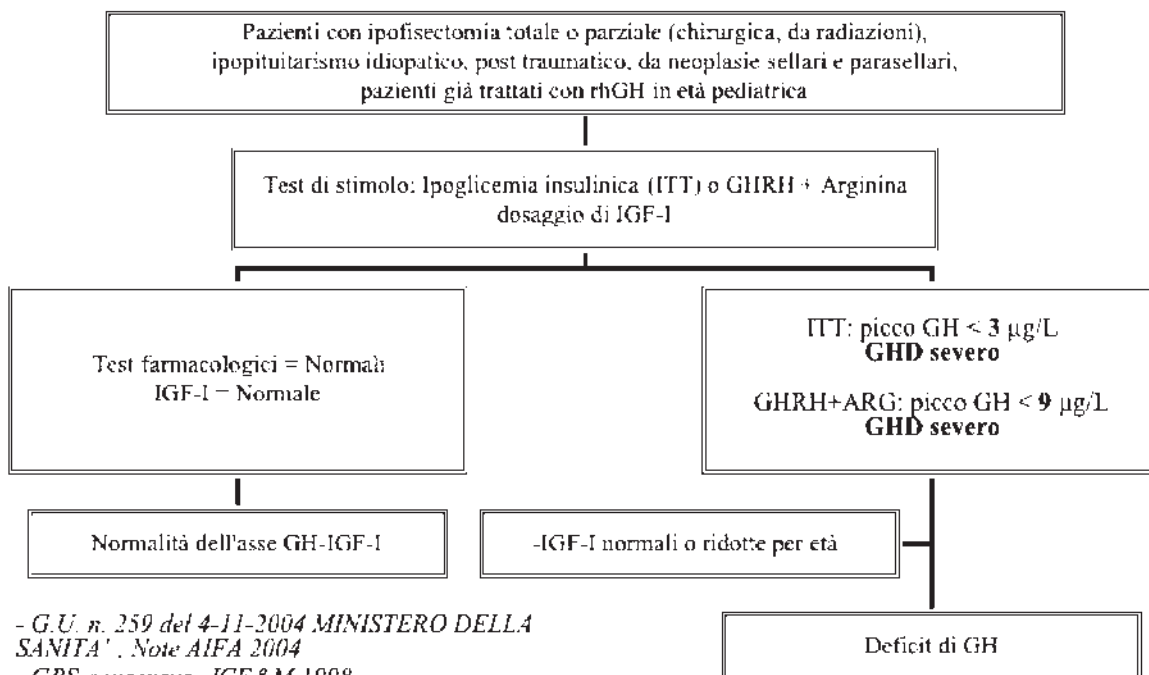
dei valori di IGF-I tra i pazienti con GHD ed i soggetti normali, soprattutto in età senile. L'evidenza che i livelli di IGF-I in pazienti ipopituitarici con severo GHD possono essere compresi nei limiti di norma ha di conseguenza ridotto fortemente l'utilità diagnostica della determinazione di questo parametro (9, 10). Tuttavia, i livelli di IGF-I sono ridotti nella maggior parte (oltre il 70%) dei pazienti con panipopituitarismo, soprattutto tra i 20 ed i 40 anni di età.

La determinazione di IGF-I può quindi essere considerata il primo passo nell'iter diagnostico per la diagnosi di GHD; l'eventuale normalità di questo parametro non esclude la presenza di GHD, mentre il riscontro di livelli ridotti sarà fortemente suggestiva per la sua presenza. In alcuni casi, come nei pazienti con panipopituitarismo e in quelli con GHD congenito severo, una chiara riduzione dei livelli di IGF-I potrebbe persino essere considerata sufficiente a scopo diagnostico. Tuttavia, dal punto di vista normativo, persino in pazienti con marcata riduzione dei livelli di IGF-I e panipopituitarismo, la diagnosi di GHD deve essere tuttora confermata sulla base della compromissione della risposta del GH ad uno stimolo provocativo (8).

**Test di stimolo**

La diagnosi di GHD in età adulta si basa sulla dimostrazione di una ridotta risposta del GH ad uno stimolo provocativo (8-10) (fig. 1).

**Flow-chart per la diagnosi di deficit di GH (GHD) in età adulta: nota 39**



- G.U. n. 259 del 4-11-2004 MINISTERO DELLA SANITA'. Note AIFA 2004  
- GRS consensus. JCE&M 1998

**L'ipoglicemia insulinica** (insulin-tolerance test, ITT) è tuttora considerato il test di riferimento per la diagnosi di GHD, soprattutto in età adulta (8,9). Il picco minimo di risposta normale (3° percentile) è 5 µg/L (8,9). Al fine di potere individuare con certezza soltanto i GHD severi, si è arbitrariamente deciso di utilizzare il cut-off di 3 µg/L, che rappresenta il 1° centile di risposta normale. Un paziente che non superi questo cut-off dopo ITT viene pertanto definito affetto da severo GHD e necessita di appropriata terapia sostitutiva con GH biosintetico (8). Nonostante il generale consenso sull'affidabilità diagnostica dell'ITT, va ricordato che la risposta del GH al test non è ripetibile, che fa affidamento per la diagnosi ad un cut-off molto basso e che lo stress ipoglicemico può essere potenzialmente pericoloso e determinare crisi convulsive e/o anginose. Per questo motivo il test è controindicato nei soggetti con elevato rischio cardiovascolare, **con epilessia o possibili foci epilettogeni** e nei soggetti anziani, cioè in numerose condizioni cliniche in cui è necessario verificare il sospetto di GHD (8).

È ormai ampiamente dimostrato che il test combinato **GHRH + arginina** (GHRH+ARG) è la migliore alternativa all'ITT (8,10). Infatti, questo test provocativo è potente e riproducibile, con limiti di normalità che non si modificano sostanzialmente nel corso della vita. Ha una forte specificità (determinata in un'ampia popolazione di soggetti normali di entrambi i sessi tra 20 e 80 anni), ma anche un'alta sensibilità, intesa come capacità di evidenziare i soggetti patologici. La sensibilità diagnostica del test GHRH+ARG (che non determina rischi e/o effetti collaterali, per cui è ampiamente utilizzabile anche in quelle condizioni cliniche in cui l'ITT non può essere effettuato) è almeno pari se non superiore a quella dell'ITT (a patto che si considerino limiti di riferimento appropriati alla diversa potenza dei due stimoli) (10,11). Nei soggetti adulti ed anziani il limite minimo di risposta normale al 3° centile è di 16.5 µg/L, mentre un GHD severo è presente allorché il picco di GH risulta inferiore a 9 µg/L (1° centile della risposta normale). Con questi limiti di riferimento, questo test ha dimostrato la presenza di GHD in oltre l'85% dei pazienti di un'ampia popolazione a rischio di GHD. Recentemente è stato riportato come la risposta del GH al test di stimolo sia condizionata dalla composizione corporea del paziente. Per tale motivo i valori del picco di GH devono essere correlati al BMI del paziente: in particolare nei soggetti normopeso il cut-off sarebbe 11.5 µg/L, nei soggetti sovrappeso 8.0 µg/L e nei soggetti obesi 4.2 µg/L (12). Nel gruppo dei soggetti normopeso però, allo stato attuale, in considerazione di quanto espresso dalla nota 39 (4), bisogna ancora utilizzare un picco di GH < 9 µg/L come limite di riferimento per diagnosticare un severo GHD e poter **prescrivere** il trattamento con rhGH, **a carico del SSN**.

**Altri test** provocativi della secrezione di GH disponibili nella pratica clinica sono quelli con levoDOPA, clonidina, glucagone e con sola arginina: tuttavia, solo i test con arginina e glucagone sono stati ritenuti di una discreta affidabilità per la diagnosi di GHD in età adulta (8). Ugualmente inaffidabile si è dimostrato il test con solo GHRH che determina una risposta assai poco riproducibile anche in soggetti normali (10).

## TERAPIA

La terapia sostitutiva con rhGH deve essere iniziata in pazienti in cui le **concomitanti terapie** sostitutive di deficit endocrini siano **già** state **ottimizzate**.

La terapia con rhGH va **iniziata a dosi assai basse** (soprattutto in età avanzata in quei pazienti con ipopituitarismo e GHD di vecchia data) e successivamente deve essere titolata sulla base dei livelli di IGF-I e dell'efficacia nel determinare la remissione di sintomi e segni clinici. Esiste una spiccata **variabilità inter-individuale** nella sensibilità al GH biosintetico e ciò spiega perché le dosi di mantenimento siano assai variabili. Va ricordato che la dose di GH è mediamente superiore nelle **donne**, sia in età fertile, se normalmente mestruate, che in terapia sostitutiva estrogenica (specialmente orale), per la riduzione della sensibilità periferica al GH esercitata dagli estrogeni (8). A scopo clinico pratico, è consigliabile iniziare il trattamento con dosi di rhGH di 0.15-0.30 mg/die (pari a 2.5-5 µg/kg/die). L'adeguamento posologico dovrà essere fatto successivamente ad intervalli di uno-due mesi sulla base dei valori di IGF-I che dovranno rientrare nei limiti di norma per età (valori ottimali compresi tra 25° e 75° centile).

La **dose di mantenimento** dipende, oltre che dalle variabili legate al sesso, dalla sensibilità individuale al GH. Una volta raggiunti livelli normali di IGF-I, l'efficacia del trattamento andrà **monitorata** ad intervalli semestrali nel primo anno e annuali in seguito. Per aumentare la compliance del paziente può essere consigliata anche la somministrazione a giorni alterni, che non espone il paziente ad una perdita di efficacia della terapia sostitutiva.

Il trattamento sostitutivo determina solo raramente **effetti collaterali** sistemici se il dosaggio è appropriatamente individualizzato. È comunque consigliabile un controllo periodico (inizialmente semestrale poi annuale) di glicemia a digiuno, FT4 e cortisolemia, per la possibile comparsa o il peggioramento di una condizione di ipotiroidismo e/o di iposurrenalismo centrale. Un dosaggio eccessivo determina invece effetti collaterali che ricordano i sintomi riscontrabili in pazienti con ipersecrezione di GH. La terapia con rhGH si deve considerare "ad vitam", ma se dopo un anno non si riscontrano effetti benefici può essere discussa nuovamente con il paziente l'indicazione al mantenimento del trattamento.

Sebbene non esista prova definitiva che il GH **peggiori** una retinopatia diabetica e che induca neoplasie, ne è sconsigliato l'uso sia in pazienti con retinopatia diabetica proliferante che in quelli con neoplasie in atto (8).

Per quanto riguarda il rischio di recidiva tumorale in pazienti con ipopituitarismo con deficit di GH e residuo di neoplasia ipofisaria stabile nel tempo, è stato provato che il trattamento sostitutivo con rhGH non determina aumento del residuo (8,13). In questi casi è raccomandato un monitoraggio neuroradiologico e campimetrico ad intervalli inizialmente semestrali e poi annuali.

## **EFFETTI DEL TRATTAMENTO CON GH (14)**

**Composizione corporea:** il trattamento con GH di solito comporta un aumento della massa muscolare; tuttavia l'entità di questo cambiamento è inferiore a quella della riduzione della massa grassa. È stato dimostrato un aumento della forza isometrica (che tuttavia non raggiunge il valore dei soggetti di controllo senza GHD), della capacità di esercizio e della performance fisica.

**Composizione ossea:** la terapia con GH determina un effetto anabolico globale, i cui effetti sono complessi e il risultato è bifasico. Nei primi 12 mesi di trattamento la densità minerale ossea (BMD) può anche ridursi e solo nel periodo successivo (18-24 mesi) si osserva un aumento della BMD del 4-10%, soprattutto a livello vertebrale. Il GH ottiene un plateau della BMD dopo qualche anno di trattamento. Il risultato più significativo viene ottenuto nei maschi e nei pazienti con minor valore iniziale di z-score. Comunque, nei pazienti adulti con GHD non sono ancora disponibili studi controllati sulla riduzione del rischio di frattura in relazione al trattamento prolungato con GH.

**Condizioni cardiovascolari:** la terapia sostitutiva con GH riduce la rigidità delle arterie e aumenta la dilatazione flusso-indotta. I valori pressori si riducono lievemente. Il trattamento riduce i markers infiammatori, i livelli di colesterolo totale e LDL; al contrario i valori di HDL aumentano. Tuttavia, nessuno studio ha determinato se il GH possieda un effetto additivo a quello delle statine. La sensibilità all'insulina non viene modificata. La terapia con GH riduce lo spessore della parete intima-media delle arterie, reperto che suggerisce la possibilità di migliorare l'outcome cardio-vascolare di questi pazienti. Per quanto riguarda i parametri cardiaci, la maggior parte degli studi ha mostrato un aumento consistente della massa del ventricolo sinistro (VS), del volume telediastolico del VS e della gittata sistolica. È possibile che questi miglioramenti siano responsabili dell'aumento della forza e della tolleranza all'esercizio che si osservano dopo l'inizio della terapia con GH.

**Qualità della vita (QOL):** la QOL riflette una varietà di fattori, sia correlati alla salute, che economici e sociali. La QOL nei pazienti con GHD è ampiamente variabile. Gli aspetti più compromessi sono l'energia e la vitalità. Alcuni pazienti con GHD riportano un grande beneficio dal trattamento, al contrario di altri che non mostrano variazioni. Il miglioramento è più evidente nei pazienti che hanno inizialmente la QOL più bassa.

## Bibliografia Essenziale

1. De Boer H, Blok G, van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 16: 63-86, 1995.
2. Rosen CJ. Growth hormone and aging. *Endocrine* 12: 197-201, 2000.
3. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Laron Z, Sizonenko P, Sonksen PH, Tanaka T, Thorner M. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 382-95, 1998.
4. Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n° 7 del 10 gennaio 2001- Serie generale, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Ministero della Sanità, Commissione Unica del Farmaco, Decreto 22 dicembre 2000. Revisione delle note riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni: nota 39.
5. Colao A, Cuocolo A, Di Somma C, Cerbone G, Della Morte AM, Nicolai E, Lucci R, Salvatore M, Lombardi G. Impaired cardiac performance in elderly patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3950-5, 1999.
6. Li Voon Chong JS, Benbow S, Foy P, Wallymahmed ME, Wile D, MacFarlane IA. Elderly people with hypothalamic-pituitary disease and growth hormone deficiency: lipid profiles, body composition and quality of life compared with control subjects. *Clin Endocrinol* 53: 551-9, 2000.
7. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1353-61, 2000.
8. Growth Hormone Research Society (GRS). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency. Statement of the GRS workshop on adult GHD. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 379-81, 1998.
9. Hoffman DM, O Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KY. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 343: 1064-8, 1994.
10. Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E, Camanni F. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine* 15: 29-38, 2001.
11. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Baffoni C, Arvat E, Camanni F, Ghigo E. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone+arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1615-8, 1998.
12. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol* 153: 257-64, 2005.
13. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, Wuster C. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol* 50: 703-13, 1999.
14. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, for The Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1621-34, 2006.