

## RE-TESTING DEL GHD IN FASE DI TRANSIZIONE: COME E QUANDO

### Background

La secrezione fisiologica di GH e IGF-1 è massima durante la pubertà medio-tarda, per poi ridursi rapidamente fino ai 25 anni circa. Successivamente, i valori di GH si riducono del 14% circa per decade, verosimilmente per la riduzione del GHRH (1). Per tale motivo, la terapia sostitutiva con GH è condotta in maniera differente in età pediatrica e in età adulta: nella prima il trattamento è indicato per tutti i gradi di deficit, mentre in età adulta solo per quello severo (2).

Nell'ultima *consensus* su diagnosi e terapia del deficit di GH (GHD) (3) viene sottolineato che il **re-testing non è necessario se:**

- il deficit è determinato da mutazioni di fattori di trascrizione;
- sono presenti tre o più deficit ipofisari;
- il GHD isolato dipende da mutazione genetica.

In questo contesto è di primaria importanza l'**affidabilità del test utilizzato**. Il *gold standard* per la diagnosi di GHD è il test di tolleranza insulinica (ITT), che ha però alcuni limiti:

- il *cut-off* suggerito per la diagnosi di GHD durante l'età di transizione è 6 µg/L, più alto di quello indicato per l'adulto (3 µg/L), ma sono necessarie ulteriori validazioni;
- è controindicato in alcune categorie di pazienti (anziani, pregressa ischemia miocardica, epilessia), per i quali si suggerisce il test al GHRH + arginina (GHRH-Arg).

### Lo studio

Un recente studio multicentrico italiano (4) ha valutato l'accuratezza del test GHRH-Arg nella diagnosi di GHD permanente nei pazienti in **età di transizione** (tra 15 e 25 anni, che avevano completato la maturazione puberale — stadio di Tanner 4 o 5 — e la crescita staturale — velocità di crescita nell'ultimo anno < 2 cm/anno).

In 5 centri italiani di endocrinologia pediatrica sono stati reclutati **88 pazienti** (39 femmine e 49 maschi): 29 con GHD idiopatico (IGHD), 15 con GHD congenito (CGHD) e 44 con GHD post-tumore o irradiazione cerebrale (TGHD). In 54 il GHD era isolato (isGHD), nei restanti 34 associato a deficit ipofisari multipli (MPHD).

Dopo almeno un mese dalla sospensione della terapia con GH è stato effettuato *re-testing* mediante ITT e GHRH-Arg eseguiti a distanza di almeno due giorni.

In base alla risposta del GH all'ITT, i pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi:

- "veri negativi", considerati come gruppo di controllo: 29 pazienti con IGHD, con risposta  $\geq 6$  µg/L, risonanza magnetica della regione ipotalamo-ipofisaria nella norma e assenza di fattori di rischio (es. pregressa irradiazione cranica/cranio-spinale);
- "ad alto rischio di GHD" (CGHD e TGHD) con risposta  $\geq 6$  µg/L: 17 pazienti (4 con CGHD e 13 con TGHD);
- "veri positivi" (risposta < 6 µg/L): 42 pazienti (11 con CGHD e 31 con TGHD).

I 46 soggetti (29 + 17) con risposta del GH all'ITT  $\geq 6$  µg/L e i 42 soggetti con risposta all'ITT < 6 µg/L presentavano un'ampia sovrapposizione di valori di GH al test GHRH-Arg, rispettivamente tra 8.8-124 µg/L e 0.3-26.3 µg/L.

Tra i pazienti "veri positivi" il valore di GH è risultato significativamente inferiore in quelli affetti da CGHD rispetto a quelli con TGHD. Inoltre, i valori di GH al test GHRH-Arg sono risultati significativamente inferiori nei pazienti con CGHD e TGHD rispetto a quelli con IGHD e nei pazienti con MPHD rispetto a quelli con isGHD.

È stata evidenziata una significativa correlazione inversa nell'intera popolazione tra il valore di BMI e il picco di GH (sia al test GHRH-Arg che al test ITT), in particolare nei pazienti affetti da TGHD.

Sono stati inoltre valutati i valori di IGF-1 nelle diverse popolazioni, identificando valori di *cut-off* ottimali per la diagnosi di GHD nei diversi gruppi di pazienti: -1.5 SDS per i MPHD e TGHD e -2.1 SDS per i CGHD.

In conclusione, **l'ITT rimane il gold standard per la conferma del GHD in età di transizione**, indipendentemente dalla causa del deficit. Nonostante studi precedenti abbiano mostrato una sensibilità diagnostica simile, il presente lavoro rivela che il test GHRH-Arg non sempre conferma i risultati ottenuti all'ITT: in particolare, i valori di GH stimolato con GHRH-Arg differiscono in modo marcato sia tra i soggetti "veri positivi" che in quelli "ad alto rischio" di GHD permanente.



Tali risultati suggeriscono che un **unico cut-off di GH dopo stimolo con GHRH-Arg è inappropriato per identificare in età di transizione i pazienti con GHD permanente** e potrebbe sottostimare la presenza del deficit con successive ripercussioni terapeutiche. Sono, pertanto, necessari ulteriori studi per la validazione di *cut-off* appropriati, anche tenendo conto del BMI e dell'eziologia del GHD.

#### Commento

Il *re-testing* del GHD in età di transizione rappresenta ancora una sfida per l'endocrinologo. Al fine di identificare il test più adeguato, rimangono di **primaria importanza la probabilità pre-test e la valutazione clinica del paziente**, con una caratterizzazione che tenga conto non solo di sesso e BMI, ma anche dell'eziologia del deficit.

#### Bibliografia

1. Melmed S. Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *N Engl J Med* [2019, 380: 2551-62](#).
2. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* [2005, 152: 165-70](#).
3. Ho KKY. 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. *Eur J Endocrinol* [2007, 157: 695-700](#).
4. Patti G, Noli S, Capalbo D, et al. Accuracy and limitations of the growth hormone (GH) releasing hormone-arginine retesting in young adults with childhood-onset GH deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* [2019, 10: 525](#).