

3. Procedure per la diagnostica ormonale



3.a. Ormoni Ipofisari e delle Ghiandole Bersaglio: Fisiopatologia

3.a.1. GH

(Per informazioni sul dosaggio, cfr. a pag. 117)

Fisiologia

Prodotto dalle cellule somatotrope dell'ipofisi in modo **pulsatile** con un **ritmo circadiano** con picchi notturni (che compaiono un'ora dopo l'insorgenza del sonno) di frequenza e ampiezza diversi nelle diverse età, ma con livelli indosabili tra i picchi.

Ne esiste una variante prodotta in modo non pulsatile dalla placenta durante la gravidanza.

Ha emivita di circa 20 minuti e circola in diverse **isoforme**, di cui quella a 22 KD ha la maggiore importanza fisiologica.

Si lega ad uno specifico **recettore** di membrana (parte del quale circola come proteina di legame che ne lega circa il 45%) negli organi bersaglio, dove esercita alcune azioni dirette, ma soprattutto stimola la secrezione di IGF-I.

È **stimolato** dal GHRH ipotalamico e **inibito** dalla somatostatina e dal feed-back negativo dell'IGF-I.

ALTERAZIONI DELLE CONCENTRAZIONI DI GH DA CAUSE FISIOPATOLOGICHE	
Diminuite da	<ul style="list-style-type: none"> - età avanzata - deficit selettivo e ipopituitarismo (cfr. a pag. 23 e a pag. 34) - obesità
Aumentate da	<ul style="list-style-type: none"> - esercizio fisico - sonno - pubertà - acromegalia (cfr. a pag. 13) - ipertiroidismo - diabete mellito tipo I - cirrosi epatica - disturbi dell'alimentazione (malnutrizione/anoressia nervosa) - insufficienza renale cronica - depressione - sepsi

MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI DI GH	
Diminuiti da	<ul style="list-style-type: none"> - somatostatina - glucosio - acidi grassi - beta-agonisti - atropina - antimuscarinici (pirenzepina) - glucocorticoidi ad alte dosi
Aumentati da	<ul style="list-style-type: none"> - aminoacidi - dopamina - alfa-agonisti - clonidina - glucagone - beta-bloccanti - teofillina - anticolinesterasici (piridostigmina) - glucocorticoidi a basse dosi

Bibliografia

Giustina A, Veldhuis JD. *Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human*. Endocr Rev 1998;19: 717-97

3.a.2. IGF-I

(Per informazioni sul dosaggio, cfr. a pag. 120)

Fisiologia

Prodotto ubiquitariamente, la quota circolante maggiore è prodotta a livello epatico sotto **stimolazione del GH**.

Ha livelli costanti con emivita di 8-10 ore, ma risente molto dello **stato nutrizionale**.

Circola legato a diverse **proteine di trasporto** (IGF-binding proteins): la quota più rilevante circola come complesso ternario con IGF-BP₃ e ALS. Solo la quota libera (pari all'1%) è metabolicamente attiva e capace di legarsi a specifici **recettori** trans-membrana.

ALTERAZIONI DELLE CONCENTRAZIONI DI IGF-I DA CAUSE FISIO-PATOLOGICHE	
Diminuite da	<ul style="list-style-type: none"> - età - deficit selettivo di GH e ipopituitarismo (cfr. a pag. 23 e a pag. 34) - disturbi dell'alimentazione (malnutrizione/anoressia nervosa) - diabete mellito 1° - cirrosi epatica - insufficienza renale cronica - ipotiroidismo
Aumentate da	<ul style="list-style-type: none"> - pubertà - acromegalia (cfr. a pag. 13) - ipertiroidismo - obesità

MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI DI IGF-I	
Diminuiti da	<ul style="list-style-type: none"> - estrogeni (orali ma non transdermici)
Aumentati da	<ul style="list-style-type: none"> - GH (cfr. a pag. 39)

Bibliografia

Le Roith D. *Insulin-like growth factors*. N Engl J Med 1997, 336: 633-40

Laron Z. *The essential role of IGF-I: lessons from the long-term study and treatment of children and adults with Laron syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 1999, 84: 4397-404

Le Roith D, Butler AA. *Insulin-like growth factors in pediatric health and disease*. J Clin Endocrinol Metab 1999, 84: 4355-61

Melmed S. *Insulin-like growth factor I - a prototypic peripheral-paracrine hormone?* Endocrinology 1999, 140: 3879-80



3.a.3. PRL

(Per informazioni sul dosaggio, cfr. a pag. 122)

Fisiologia

Prodotta dalle cellule lattotrope dell'ipofisi con un **ritmo circadiano** con picchi notturni.

Può circolare in forma glicosilata in aggregati (**macroprolattina**), che vengono rilevati da alcuni dosaggi immunometrici, ma hanno scarsa attività biologica. Valori elevati di macroprolattina determinano una condizione di pseudoiperprolattinemia e portano a diagnosi errata. La precipitazione con polietilenglicole è il metodo più pratico per escludere la presenza di macroprolattinemia.

La PRL si lega ad uno specifico **recettore** trans-membrana.

Ha una **regolazione** prevalentemente **inibitoria** da parte della dopamina ipotalamica, è stimolata dagli estrogeni e dal TRH ipotalamico e risente dell'influenza di molti neuro-trasmettitori e neuro-ormoni.

ALTERAZIONI DELLE CONCENTRAZIONI DI PRL DA CAUSE FISIO-PATOLOGICHE	
Diminuite da	- ipofisectomia
Aumentate da	<ul style="list-style-type: none"> - stress - gravidanza - allattamento - stimolazione dei capezzoli - prolattinoma (cfr. a pag. 15) - deconnectione ipotalamo-ipofisaria da qualunque tipo di malformazione o massa espansiva della regione (neoplastica, infiammatoria, granulomatosa, infiltrativa) - acromegalia (cfr. a pag. 13) - ipotiroidismo - insufficienza renale - lesioni della parete toracica

MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI DI PRL	
Diminuiti da	- dopamina e farmaci dopamino-agonisti (anti-Parkinsoniani)
Aumentati da	<ul style="list-style-type: none"> - antidopaminergici: <ul style="list-style-type: none"> • gastroenterici: metoclopramide, sulpiride, domperidone • antipsicotici: fenotiazine, butirrofenoni - estrogeni - anestesia - anti-ipertensivi: reserpina, metildopa, verapamil - oppiodi - anfetamine - allucinogeni - interferenti con la serotonina (antidepressivi) - risperidone - anti-H₂ (cimetidina)

Bibliografia

Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. Mayo Clin Proc 2005, 80:1050-7

3.a.4.Cortisolo

(Per informazioni sul dosaggio, cfr. a pag. 125)

Fisiologia

Il cortisolo è prodotto dalle cellule della zona fascicolare del corticosurrene sotto **stimolo** dell'ACTH (cfr. a pag. 43).

La secrezione di cortisolo è episodica, riflette normalmente quella di ACTH, ha un picco mattutino e presenta un **ritmo circadiano** (che viene alterato nei pazienti con ipercortisolismo).

In circolo ha emivita di 80', è legato a proteine di trasporto (CBG) e solo la frazione libera (circa il 10%) è attiva dal punto di vista fisiologico e viene filtrata dal rene (e misurata come cortisolo libero urinario).

L'azione avviene negli organi bersaglio attraverso il legame a **recettori nucleari** che attivano o inibiscono specifici geni.

ALTERAZIONI DELLE CONCENTRAZIONI DI CORTISOLO DA CAUSE FISIO-PATOLOGICHE

Diminuite da	<ul style="list-style-type: none"> - insufficienza surrenale, primitiva e secondaria (cfr. a pag. 23) - acromegalia (cfr. a pag. 13) - diabete mellito
Aumentate da	<ul style="list-style-type: none"> - gravidanza (per aumento di CBG) - ipercortisolismo endogeno - disfunzione epatica e renale (per ritardato metabolismo di CBG) - malnutrizione (inibisce di più il metabolismo che la produzione) - obesità - depressione (per aumento centrale con dinamiche simili al Cushing) - deficit di GH (cfr. a pag. 23)

MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI DI CORTISOLO

Diminuiti da	<ul style="list-style-type: none"> - androgeni - ormoni tiroidei - aminoglutetimide - mitotane - rifampicina - fenobarbital - GH - insulina
Aumentati da	<ul style="list-style-type: none"> - terapia estrogenica (per aumento di CBG) - alcool

3.a.5. ACTH

(Per informazioni sul dosaggio, cfr. a pag. 128)

Fisiologia

Prodotto dalle cellule corticotrope dell'ipofisi a partire da un precursore (POMC), da cui derivano altre molecole bioattive (endorfina). Si lega a specifici **recettori** di membrana nel corticosurrene.

La secrezione è altamente **pulsatile** e ha un importante **ritmo circadiano** con picco mattutino. È **stimolato** dal CRH ipotalamico (e da altri neurosereti, quali vasopressina, noradrenalina) e **inibito** dal feed-back negativo degli ormoni steroidei (oltre che, in misura minore, da dopamina). La sua secrezione è quindi molto sensibile allo **stress** (con grandi variazioni indotte anche solo dalla venipuntura, per cui un singolo valore va interpretato con grande cautela). La molecola è **instabile** a temperatura ambiente (emivita circolante 3-8'), degradata da enzimi circolanti, aderisce a vetro e superfici plastiche.

ALTERAZIONI DELLE CONCENTRAZIONI DI ACTH DA CAUSE FISIO-PATOLOGICHE

Diminuite da	<ul style="list-style-type: none"> - ipercortisolismo di origine surrenalica (cfr. a pag. 17)
Aumentate da	<ul style="list-style-type: none"> - ipercortisolismo ACTH-dipendente (cfr. a pag. 17) - insufficienza surrenalica primitiva - sindrome di Nelson - iperplasia adreno-genitale - sindrome depressiva severa - stress acuto (non cronico) - traumi - dolore - malattia terminale

MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI DI ACTH

Diminuiti da	<ul style="list-style-type: none"> - steroidi - antidepressivi (citalopram)
--------------	---

3.a.6. Tiroxina e Triiodotironina

(Per informazioni sul dosaggio, cfr. a pag. 129)

Fisiologia

Tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3) sono i due ormoni prodotti nei follicoli tiroidei. La loro secrezione dipende dall'apporto di **iodio** ed è stimolata dal **TSH** (cfr. a pag. 45). Gran parte della T_3 viene prodotta perifericamente per rimozione di un atomo di iodio dalla T_4 ad opera di una **desiodasi**. T_3 e T_4 circolano legate in gran parte a proteine di trasporto (di cui la più importante è la **TBG**), ma la frazione attiva è quella libera (3% della T_4 e 30% della T_3). L'emivita circolante è di 1 giorno per la T_3 e 7 giorni per la T_4 . L'azione degli ormoni tiroidei avviene negli organi bersaglio attraverso il legame a **recettori nucleari** che attivano o inibiscono specifici geni.

ALTERAZIONI DELLE CONCENTRAZIONI DI ORMONI TIROIDEI DA CAUSE FISIO-PATOLOGICHE	
Diminuite da	<ul style="list-style-type: none"> - ipotiroidismo - sindrome da bassa T_3 (euthyroid sick syndrome con TSH normale, in corrispondenza di malattie croniche, per esempio diabete mellito, o gravi non tiroidei)
Aumentate da	<ul style="list-style-type: none"> - ipertiroidismo

MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI DI ORMONI TIROIDEI

NB: la maggior parte dei farmaci interferisce sui livelli delle proteine di trasporto o con il legame degli ormoni a queste, senza influenzare quindi i livelli di ormoni liberi, che vengono dosati con le moderne tecniche

FT ₄ diminuito da	<ul style="list-style-type: none"> - antitiroidei, litio, iodio, interferoni, interleuchina-2, mitotane, acido para-amino-salicilico, sulfaniluree, aminoglutetimide, ketoconazolo, resine, antiretrovirali (stavudina) - fenobarbital, difenilidantoina, carbamazepina, rifampicina (del 20-40%) (per aumento del metabolismo e/o della desiodazione a T_3). <p>Trovare queste alterazioni in un soggetto che prende questi farmaci non corrisponde ad una patologia, ma il loro rilievo nei pazienti portatori di patologia ipotalamo-ipofisaria li rende di difficile inquadramento</p>
FT ₄ aumentato da	<ul style="list-style-type: none"> - eparina (transitoriamente)
Aumentano FT ₄ e diminuiscono FT ₃ (per inibizione desiodazione)	<ul style="list-style-type: none"> - iodio - amiodarone - acido iopanoico (m.d.c. per colecistografia) - glucocorticoidi (modestamente) - beta-bloccanti (propranololo) - propiltiouracile

Bibliografia

Demers LM, Spencer CA. *Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. Clin Endocrinol (Oxf) 2003, 58: 138-40.

3.a.7. TSH

(Per informazioni sul dosaggio, cfr. a pag. 131)

Fisiologia

Il TSH, secreto dalle cellule tireotrope dell'ipofisi con un **ritmo circadiano** (picco serale di modesta entità), si lega a specifici **recettori tiroidei** di membrana, stimolando la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei (cfr. a pag. 44), e la crescita delle cellule tiroidee. Ha emivita di 54'.

La **secrezione** di TSH è **stimolata** dal TRH ipotalamico e **inibita** dal feed-back negativo degli ormoni tiroidei (oltre che, in misura minore, da dopamina, somatostatina e glucocorticoidi), per cui modeste alterazioni della concentrazione di T_4 determinano variazioni reciproche importanti nella sua concentrazione.

Mentre i disordini primitivi tiroidei modificano sensibilmente i livelli circolanti di TSH, le **patologie ipofisarie o ipotalamiche** si manifestano soprattutto con la **riduzione** dei livelli di FT_4 (cfr. a pag. 23), mentre modificano scarsamente quelli di TSH. L'impiego dei moderni metodi di dosaggio del TSH non ha migliorato la diagnosi di questi stati.

In alcune patologie ipotalamo-ipofisarie la **bioattività** del TSH può essere dissociata dalla attività immunologica rilevata con i comuni dosaggi.

ALTERAZIONI DELLE CONCENTRAZIONI DEL TSH DA CAUSE FISIO-PATOLOGICHE	
Diminuite da	<ul style="list-style-type: none"> - ipertiroidismo primario - ipopituitarismo (cfr. a pag. 23) - ipercortisolismo (cfr. a pag. 17) - depressione - cachessia
Aumentate da	<ul style="list-style-type: none"> - ipotiroidismo primario - fase di recupero da gravi malattie

MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI DI TSH	
Diminuiti da (con i metodi di III generazione non diventa mai $< 0.1 \text{ mU/L}$)	<ul style="list-style-type: none"> - dopamina (a dosi maggiori di 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) - dobutamina (alte dosi) - somatostatina - glucocorticoidi - trattamento con GH - bexarotene - metformina

Bibliografia

Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001, 30: 245-64

Allahabadia A, Weetman AP. Dynamic thyroid stimulating hormone tests: do they still have a role? *J Endocrinol Invest* 2003, 26 (7 Suppl):31-8

3.a.8. Gonadotropine

(Per informazioni sul dosaggio, cfr. a pag. 133)

Fisiologia

LH ed FSH sono glicoproteine eterodimeriche secrete dalle cellule gonadotrope dell'ipofisi. La secrezione è **pulsatile** ed è **stimolata** dalla secrezione (pulsatile a sua volta) del GnRH ipotalamico e **inibita** dal feed-back negativo degli ormoni gonadici (E_2 /testosterone su LH, inibina su FSH). Oltre alla pulsabilità, che si acquisisce a partire dalla pubertà, le gonadotropine hanno un **ritmo secretorio** circadiano, circamensile e circannuale diverso nei due sessi e nelle diverse età della vita.

Le gonadotropine si legano a specifici **recettori** di membrana a livello gonadico: FSH sulle cellule follicolari nella femmina e germinali nel maschio, LH rispettivamente sulle cellule luteali e interstiziali.

FSH ha **emivita** di 40-80', LH di 20-40'.

In alcune patologie ipotalamo-ipofisarie la loro **bioattività** può essere dissociata dall'attività immunologica rilevata con i comuni dosaggi.

ALTERAZIONI DELLE CONCENTRAZIONI DI GONADOTROPINE DA CAUSE FISIO-PATOLOGICHE	
Diminuite da	<ul style="list-style-type: none"> - ipopituitarismo (cfr. a pag. 23) - ipercortisolismo (cfr. a pag. 17) - depressione - cachessia - intensa attività atletica
Aumentate da	<ul style="list-style-type: none"> - ipogonadismo primario

MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI DI GONADOTROPINE	
Diminuiti da	<ul style="list-style-type: none"> - estrogeni (cfr. a pag. 48) - progestinici - androgeni (cfr. a pag. 47) - GnRH agonisti
Aumentati da	<ul style="list-style-type: none"> - estrogeni a bassa dose - clomifene

Bibliografia

- Gharib S, Wierman M, Shupnik J. Molecular biology of the pituitary gonadotropins. *Endocr Rev* 1990, 11: 177-99
 Themmen A, Huhtaniemi I. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 2000, 21: 551-83
 Ying S. Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocr Rev* 1988, 9: 267-93

3.a.9. Testosterone

(Per informazioni sul dosaggio, cfr. a pag. 136)

Fisiologia

Il testosterone è prodotto dalle cellule interstiziali del testicolo sotto **stimolo dell'LH** (cfr. a pag. 46). Nella femmina viene prodotto per secrezione diretta dall'ovaio e per conversione periferica a partire dagli androgeni surrenalici.

La secrezione giornaliera è costante, ma c'è un ritmo circannuale con picco all'inizio dell'estate. In circolo ha emivita di 55', in gran parte è veicolato da proteine di trasporto (44% a SHBG, 54% ad albumina e altre proteine). La frazione **biodisponibile**, attiva dal punto di vista fisiologico, è la somma di quella libera (circa il 2%) e di quella non legata ad SHBG.

L'azione avviene negli organi bersaglio attraverso il legame a **recettori nucleari** che attivano o inibiscono specifici geni. Parte delle azioni fisiologiche avviene tramite la trasformazione in DHT e l'aromatizzazione ad estradiolo (cfr. a pag. 48).

ALTERAZIONI DELLE CONCENTRAZIONI DI TESTOSTERONE DA CAUSE FISIO-PATOLOGICHE	
Diminuite da	<ul style="list-style-type: none"> - età - ipogonadismo in entrambi i sessi - ipopituitarismo in entrambi i sessi (cfr. a pag. 23) - malattie croniche
Aumentate da	<ul style="list-style-type: none"> - pubertà maschile - ipercorticosolismo ACTH-indipendente (soprattutto da carcinoma surrenalico) (cfr. a pag. 17) - ovaio micropolicistico - sindrome adrenogenitale - resistenza degli organi bersaglio (s. di femminilizzazione testicolare)

MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI DI TESTOSTERONE	
Diminuiti da	<ul style="list-style-type: none"> - androgeni
Aumentati da	<ul style="list-style-type: none"> - hCG - autosomministrazione di androgeni a scopo anabolizzante (doping o culturismo)

3.a.10. Estrogeni

(Per informazioni sul dosaggio, cfr. a pag. 138)

Fisiologia

Gli estrogeni sono prodotti principalmente nell'ovaio, in minor misura a livello surrenalico e testicolare. Diversi enzimi, intervenendo in successione, producono dapprima il progesterone, poi gli androgeni ed infine gli estrogeni. La sintesi avviene anche per conversione di androgeni ad opera di un'**aromatasi** presente nei tessuti periferici (soprattutto adiposo) e nei tessuti bersaglio.

Il principale estrogeno, è il **17 β -estradiolo (E₂)**, prodotto per il 95% dall'ovaio. Altri estrogeni sono l'estrone (E₁, prodotto principalmente dalla conversione periferica dell'androstenedione, con attività 10 volte inferiore a quella di E₂) e l'estriolo (E₃, derivato dalla metabolizzazione di E₂, con scarsa attività biologica).

In circolo l'E₂ si lega con alta affinità a **SHBG** e con bassa affinità all'albumina; l'ormone libero è quello biologicamente attivo.

I suoi effetti sono mediati da specifici **recettori nucleari** presenti a livello dei tessuti bersaglio (isoforme ER α ed ER β) che attivano o inibiscono specifici geni.

La concentrazione plasmatica di E₂ varia nel corso del **ciclo mestruale**: è in genere bassa (<50 pg/mL) nella prima parte della fase follicolare e successivamente aumenta sino a raggiungere il valore massimo poco prima del picco dell'LH (200-300 pg/mL). L'aumento dell'E₂ in questa fase è strettamente correlato con la crescita del follicolo ovarico. Dopo il picco dell'LH, l'E₂ cala rapidamente per diversi giorni. Un secondo incremento si ha intorno alla metà della fase luteale, in relazione allo sviluppo del corpo luteo.

Gli estrogeni hanno un complesso feed-back con le **gonadotropine** ipofisarie. Nel corso del ciclo mestruale normale, l'aumento dell'E₂ prodotto dal follicolo dominante nella fase follicolare tardiva induce il picco preovulatorio di LH (feed-back positivo). L'LH a sua volta stimola la produzione del progesterone. Questo per feed-back negativo determina la caduta dell'LH. In seguito a questa, calano i livelli di steroidi e riparte un aumento di FSH, non più inibito, che recluta i follicoli per ricominciare un altro ciclo.

ALTERAZIONI DELLE CONCENTRAZIONI DI ESTRADIOLO DA CAUSE FISIO-PATOLOGICHE

Diminuite da	<ul style="list-style-type: none"> - età (menopausa) - ovariectomia - ipogonadismo - ipopituitarismo - malattie croniche
Aumentate da	<ul style="list-style-type: none"> - gravidanza - policistosi ovarica - tumori estrogeno-secernenti maschili (surrenalico e testicolare) e femminili (surrenalico e ovarico) - cisti follicolari - cirrosi epatica

MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DEI LIVELLI DI ESTRADIOLO

Diminuiti da	<ul style="list-style-type: none"> - estrogeni (anche alimentari, cosmetici e ambientali) - progestinici - androgeni
Aumentati da	<ul style="list-style-type: none"> - hCG - gonadotropine

3.a.11. Osmolarità

(Per informazioni sul dosaggio, cfr. a pag. 140)

L'osmolalità descrive la pressione osmotica di una soluzione, quando si aggiungono dei soluti ad un solvente puro come l'acqua. L'unità di misura per l'osmolalità, secondo il sistema SI, è la mOsm/kg H₂O. Per **osmolalità** si intendono le concentrazioni relative alla massa di solvente (una soluzione 1 osmolale contiene 1 Osm/kg di acqua) mentre per **osmolarità** si intendono le concentrazioni relative al volume di soluzione (una soluzione 1 osmolare contiene 1 Osm/L di soluzione). Dal punto di vista termodinamico è più corretto usare il termine osmolalità, perché le concentrazioni espresse sulla base del peso sono indipendenti dalla temperatura, mentre quelle basate sul volume variano con la temperatura.

Le principali sostanze osmoticamente attive sono **sodio, cloro, glucosio ed urea**.

È possibile calcolare l'osmolalità con numerose equazioni empiriche; la più usata è la seguente (cfr. formula a pag. 153):

$$\text{mOsm/kg} = (1.86 * \text{sodiemia (in mmol/L)}) + \text{glicemia (in mmol/L)} + \text{urea (in mmol/L)} + 9$$

$$\text{mOsm/kg} = (1.86 * \text{sodiemia (in mmol/L)}) + (\text{glicemia (in mg/dL)} / 18) + (\text{urea (in mg/dL)} / 2.8) + 9$$

Le 9 mOsm/kg aggiunte nelle due equazioni rappresentano il contributo delle altre sostanze osmoticamente attive presenti nel plasma come il potassio, il calcio e le proteine, mentre 1.86 rappresenta circa due volte il coefficiente osmotico del sodio, riflettendo il contributo del sodio e del cloro.

ALTERAZIONI DELL'OSMOLARITÀ DA CAUSE FISIO-PATOLOGICHE	
Diminuita da	<ul style="list-style-type: none"> - inappropriata secrezione di ADH - carico idrico (intossicazione d'acqua)
Aumentata da	<ul style="list-style-type: none"> - disidratazione - febbre - diuresi osmotica (diabete scompensato) - esercizio fisico ad alta temperatura - diabete insipido centrale o nefrogenico - iperaldosteronismo primario - ipodipsia ipotalamica

MODIFICAZIONI FARMACO-INDOTTE DELL'OSMOLARITÀ	
Diminuita da	<ul style="list-style-type: none"> - FANS
Aumentata da	<ul style="list-style-type: none"> - soluzioni ipertoniche - mannitololo

3.b. Test Dinamici

3.b.1 Prelievi multipli in soluzione fisiologica (GH, PRL, gonadotropine)

GH: PRELIEVI MULTIPLI	
Scopo e meccanismo d'azione	Valutazione dell'entità della secrezione basale di GH (variabilità circadiana in rapporto a picchi secretori)
Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> - Primo esame nella diagnosi di acromegalia/gigantismo (cfr. a pag. 13). - Monitoraggio della terapia farmacologica dell'acromegalia/gigantismo (solo durante trattamento con farmaci dopaminergici e con analoghi della somatostatina, non con l'antagonista del recettore del GH).
Controindicazioni	Nessuna
Precauzioni	Attenzione al carico idro-salino nei pazienti con compenso cardio-circolatorio labile (cardiomiopatia acromegalica)
Materiale necessario per l'esecuzione	Quello comune a tutti i test (cfr. a pag. 77), soluzione fisiologica
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	<i>Cfr. sotto attendibilità e ripetibilità</i>
Condizioni preliminari	Paziente digiuno dalla sera precedente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile
Procedure abbinabili	Può essere eseguito prima dell'OGTT (cfr. a pag. 72)
Esecuzione	<ul style="list-style-type: none"> - Non esiste una metodica standardizzata. - Prelievi ogni 15-30 minuti con un minimo di tre. - Manualità come per tutti gli altri test (cfr. a pag. 77).
Identificazione dei campioni e dosaggi	Dosaggio GH a tutti i tempi
Possibili effetti collaterali	No
Parametri da monitorare durante il test	Nessuno
Manovre da eseguire dopo fine del test	Nessuna
Valutazione risultati	<ul style="list-style-type: none"> - Considera la metodica di dosaggio impiegata (RIA o ultrasensibile) - Non esistono valori "normali" di GH (cfr. a pag. 39). Valori dosabili richiedono l'esecuzione di OGTT - Valori dosabili di GH indicano sicuramente acromegalia solo allorché sono molto elevati (> 30-40 µg/L), oppure in concomitanza di livelli patologici di IGF-I (cfr. a pag. 40) e di appropriato contesto clinico - Anche valori estremamente ridotti (< 1 µg/L) possono non escludere acromegalia, in concomitanza di livelli patologici di IGF-I e di appropriato contesto clinico ("micromegalia")
Interpretazione	In caso di acromegalia indicano l'entità della secrezione dell'adenoma e gli effetti del trattamento (intervento chirurgico, terapia medica, radioterapia)
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	<ul style="list-style-type: none"> - Risultati dipendenti dal kit usato. Falsi positivi (riscontro di valori elevati): <ul style="list-style-type: none"> - prelievo durante picco secretorio spontaneo - attività fisica - statura elevata - giovane età - stress - diabete mellito tipo I - cirrosi epatica - malnutrizione - anorexia nervosa - uremia - depressione - obesità - ipertiroidismo
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<ul style="list-style-type: none"> - Indice approssimativo dell'entità della secrezione media e dell'effetto di ogni trattamento, alla portata di ogni laboratorio. - Indice epidemiologico solido, inteso come presenza di valori "sicuri" per quanto riguarda la mortalità del paziente acromeglico .

PRL: PRELIEVI MULTIPLI	
Scopo e meccanismo d'azione	- Valutazione della entità della secrezione basale di PRL (sensibilità della sua secrezione in rapporto allo stress)
Indicazioni	- Prima tappa nella diagnosi di iperprolattinemia patologica (cfr. a pag. 15). - Non hanno indicazione nel monitoraggio della terapia farmacologica con dopamina-agonisti (sufficiente eseguire un solo prelievo).
Controindicazioni	Nessuna
Precauzioni	In alcuni casi di iperprolattinemia da grave stress, in assenza di contesto clinico, sono necessari prelievi per un periodo più prolungato
Materiale necessario per l'esecuzione	Quello comune a tutti i test (cfr. a pag. 77), soluzione fisiologica
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Marcato aumento in gravidanza (considera la gravidanza nella paziente amenorroica)
Condizioni preliminari	Paziente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile
Esecuzione	- Non esiste una metodica standardizzata. - Prelievi ogni 20-30 minuti con un minimo di 3. - Manualità come per tutti gli altri test (cfr. a pag. 77).
Identificazione dei campioni e dosaggi	Dosaggio PRL a tutti i tempi
Possibili effetti collaterali	No
Parametri da monitorare durante il test	Nessuno
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna
Valutazione risultati	- Valori patologici di PRL (> del valore superiore di riferimento) (cfr. a pag. 41), in assenza di interferenza farmacologica e di macroprolattinemia, richiedono sempre l'esecuzione di RMN sellare con gadolinio. - Valori > 150-200 ng/mL sono sempre indicativi di produzione patologica di PRL da parte della lesione tumorale (micro/macrodenoma). - Considera: cause iatogene/farmacologiche di iperPRL (cfr. scheda <i>Iperprolattinemia</i> a pag. 15)
Interpretazione	- L'entità della ipersecrezione di PRL nei casi di macroadenoma PRL secerente è frequentemente proporzionale alle dimensioni dell'adenoma. - Nei casi di iperprolattinemia sostenuti da macroadenoma ipofisario (> 10 mm), considera la rimanente funzione ipofisaria (cfr. scheda <i>ipopituitarismo</i> a pag. 23). - Considera sempre l'unità di misura (ng o µU) adottata nel dosaggio (1 ng/mL = 21 µU/mL).
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Falsi positivi (riscontro di valori elevati): - presenza di macroprolattinemia - presenza di anticorpi eterofili
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	- Indice dell'entità della secrezione di PRL, alla portata di ogni laboratorio. - Durante il trattamento farmacologico con dopamina-agonisti a lunga durata d'azione, eseguire un solo prelievo, prima della somministrazione successiva del farmaco



GONADOTROPINE: PRELIEVI MULTIPLI	
Scopo e meccanismo d'azione	Due anni prima della comparsa dei caratteri sessuali secondari compare la pulsatilità del GnRH, seguita da quella delle gonadotropine: riguarda soprattutto LH, è dapprima notturna, comporta dapprima un aumento della frequenza e poi dell'ampiezza dei polsi secretori.
Indicazioni	Valutazione della pubertà precoce
Controindicazioni	Nessuna
Precauzioni	No
Materiale necessario per l'esecuzione	Quello comune a tutti i test (cfr. a pag. 77), soluzione fisiologica
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	<ul style="list-style-type: none"> - Nei prepuberi FSH > LH. - All'inizio della pubertà LH diventa maggiore di FSH e con il progredire della pubertà aumenta la pulsatilità di LH.
Condizioni preliminari	Paziente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile
Procedure abbinabili	Può essere eseguito prima del GnRH agonista (cfr. a pag. 65)
Esecuzione	Prelievi ogni 20 minuti per almeno 3 ore Manualità come per tutti gli altri test (cfr. a pag. 77).
Identificazione dei campioni e dosaggi	Dosaggio gonadotropine (cfr. a pag. 46) a tutti i tempi
Possibili effetti collaterali	No
Parametri da monitorare durante il test	Nessuno
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna
Valutazione risultati	Per distinguere la presenza dei picchi secretori è importante distinguerli dal "rumore di fondo", dipendente dalla variabilità intra-assay del metodo. Un metodo comune è quello di considerare picco un aumento rispetto al punto inferiore precedente che sia maggiore di 2 DS della variabilità intra-assay.
Interpretazione	Un valore di LH > 4 mU/L è indicativo di attivazione puberale
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	Test utile dal punto di vista fisiopatologico, ma poco pratico e spesso ineseguibile perché richiede allattamento prolungato del paziente in età infantile

3.b.2. ACTH TEST a bassa dose (1 µg)

Scopo e meccanismo d'azione	Valutazione riserva surrenalica L'ACTH stimola il corticosurrenale a secerne cortisolo. Nei casi di ipo/atrofia corticosurrenalica (deficit centrale di ACTH; m. di Addison), la risposta secretoria di cortisolo è ridotta/assente.								
Indicazioni	Diagnosi di iposurrenalismo (deficit di ACTH; m. di Addison)								
Controindicazioni	Nessuna								
Precauzioni	Attenzione ad iposurrenalismo durante il temporaneo wash-out dalla eventuale terapia sostitutiva corticosteroidea								
Materiale necessario per l'esecuzione	Quello comune a tutti i test (cfr. a pag. 77). ACTH (Synacthen) 1 µg (da ricavare dalla confezione commerciale da 250 µg in 1 mL) (cfr. modalità approvigionamento a pag. 156). Procedura per la preparazione: - diluire 1 fiala di Synacthen da 250 µg in 250 mL di soluzione fisiologica e mescolare accuratamente: 1 mL di questa soluzione diluita contiene 1 µg di ACTH, che è la quantità da iniettare.								
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Il test deve essere eseguito al mattino, per ridurre il rischio di diagnosticare iposurrenalismo nei soggetti normali								
Condizioni preliminari	1. Il deficit di ACTH deve essere presente da tempo perché si sviluppi atrofia corticosurrenalica. Il test deve quindi essere eseguito almeno 1-3 mesi dopo precedente intervento chirurgico su lesioni ipotalamo-ipofisarie. 2. Se il paziente è in terapia sostitutiva corticosteroidea, questa deve essere temporaneamente sospesa almeno 24 ore prima dell'esecuzione del test. 3. Paziente digiuno dalla sera precedente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile.								
Esecuzione	1. Dopo il prelievo basale, iniezione in bolo ev della soluzione contenente ACTH, seguita da prelievi a 30 e 60 minuti (vedi sotto) 2. Manualità come per tutti gli altri test (cfr. a pag. 77).								
Identificazione dei campioni e dosaggi	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tempo (min)</th> <th>0</th> <th>30</th> <th>60</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cortisolo</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>	Tempo (min)	0	30	60	Cortisolo	X	X	X
Tempo (min)	0	30	60						
Cortisolo	X	X	X						
Possibili effetti collaterali	Molto raramente reazioni allergiche								
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	Nessuno								
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nel paziente in terapia sostitutiva steroidea, sospesa prima dell'esame, riprendere la terapia alla fine del test in attesa del risultato								
Valutazione dei risultati	<p>Nel soggetto normale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cortisolo: picco > 18-22 µg/dL <p>Iposurrenalismo (cfr. a pag. 23):</p> <ul style="list-style-type: none"> - valori basali di cortisolemia ore 8: < 3 µg/dL sono indicativi di iposurrenalismo e non richiedono l'esecuzione del test; - valori compresi fra 3 e 18 µg/dL non consentono di esprimere un giudizio corretto sulla funzione surrenalica e costituiscono indicazione all'esecuzione del test per valutare la riserva surrenalica (in realtà si ritiene appropriato eseguire il test per valori cortisolemia ≤ 10-12 µg/dL). <p>Picco di cortisolemia inferiore ai valori minimi va ritenuto indicativo di iposurrenalismo (completo o parziale) e trova indicazione al trattamento sostitutivo steroideo anche in relazione al contesto clinico (presenza di altri deficit ipofisari, quadro clinico).</p> <p>Considera le interferenze nel dosaggio del cortisol.</p>								
Interpretazione	Iposurrenalismo: - cortisol: picco < 18-22 µg/dL								
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	<ul style="list-style-type: none"> - Test ripetibile (utile ad es. nella sorveglianza dello sviluppo di iposurrenalismo secondario dopo Radio-terapia). - Il cut-off di normale risposta dipende dal laboratorio locale e comunque non vi è ancora uniformità in letteratura. - I risultati del test vanno sempre confrontati con il quadro clinico di sospetto iposurrenalismo. In caso di risposte border-line o di dubbio diagnostico possono essere eseguiti altri test dinamici di valutazione della funzione ipofiso-surrenalica (cfr. test ipoglicemia insulinica a pag. 70). 								
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<ul style="list-style-type: none"> - È un test semplice, senza controindicazioni, ripetibile nel tempo, che usa dosi fisiologiche e permette di scoprire deficit parziali. - È il test di prima scelta nella valutazione della riserva surrenalica. Sensibilità 61%. - Il test non è attendibile nel valutare la riserva surrenalica nel sospetto di iposurrenalismo centrale nell'immediato postoperatorio 								

3.b.3. ARGININA

Scopo e meccanismo d'azione	Valutazione riserva secretoria di GH. Il test determina una stimolazione della secrezione di GH, attraverso l'inibizione del tono somatostatinergico.					
Indicazioni	Ipostaturismo (<i>cfr. a pag. 34</i>).					
Controindicazioni	Nessuna					
Precauzioni	Nessuna					
Materiale necessario per l'esecuzione	Quello comune a tutti i test (<i>cfr. a pag. 77</i>). Arginina cloridrata 30% flacone da 100 mL (nella maggior parte dei casi va preparata come galenico dalla farmacia) (disponibile anche in altra forma, <i>cfr. a pag. 156</i>).					
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	0.5 g/kg peso corporeo (fino a un massimo di 30 g).					
Condizioni preliminari	Eseguire al mattino, paziente digiuno dalla sera precedente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile					
Preparazione del paziente	Pesare il paziente per calcolare la dose (se pesa più di 60 kg: dose fissa 30 g)					
Esecuzione	1. Prelievo basale per GH 2. Al tempo 0' iniziare l'infusione, da completare in 30 min 3. Manualità come per tutti gli altri test (<i>cfr. a pag. 77</i>). 4. Prelievo per GH dopo 30' e 60' (opzionali 90' e 120').					
Identificazione dei campioni e dosaggi	Tempo (min)	0	30	60	90	120
	GH	X	X	X	opzionale	opzionale
Possibili effetti collaterali	Nausea, vomito.					
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	Nessuno					
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna					
Valutazione dei risultati	Nel soggetto normale: picco > 10 µg/L.					
Interpretazione	deficit: picco < 10 µg/L					
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Risultati influenzati dal kit e dalla metodica (RIA/ultrasensibile) usata (<i>cfr. a pag. 39</i>).					
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	Potente test per la secrezione di GH in età pediatrica, tuttavia è scarsamente ripetibile					

3.b.4. ARGININA + GHRH

Scopo e meccanismo d'azione	Valutazione riserva secretoria di GH. - La secrezione ipofisaria di GH viene controllata da 2 neuro-ormoni ipotalamici, la somatostatina, inibitoria, e il GHRH, stimolatorio. - Il test determina una stimolazione massimale della secrezione di GH, in quanto inibisce contemporaneamente il tono somatostatinerico (mediante l'infusione di arginina) e stimola la secrezione di GH (mediante il suo releasing-hormone GHRH).		
Indicazioni	- Ipostaturismo (<i>cfr. a pag. 34</i>). - Deficit di GH nell'adulto (<i>cfr. a pag. 23</i>).		
Controindicazioni	Nessuna		
Precauzioni	- L'esame deve essere eseguito solo dopo aver ottimizzato il trattamento sostitutivo delle altre carenze ormonali (tiroidea, surrenalica e steroidi sessuali). - Non deve essere eseguito nei pazienti in cui siano presenti altri stati patologici che controindicano l'impiego di GH come terapia sostitutiva: neoplasie attive, retinopatia diabetica, diabete mellito con scadente controllo metabolico.		
Materiale necessario per l'esecuzione	- Quello comune a tutti i test (<i>cfr. a pag. 77</i>). - Arginina cloridrata 30% flacone da 100 mL (nella maggior parte dei casi va preparata come galenico dalla farmacia) (disponibile anche in altra forma, <i>cfr. a pag. 156</i>). - GHRH (<i>cfr. modalità approvvigionamento a pag. 157</i>).		
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	- Dose di arginina: 0.5 g/kg peso corporeo (fino a un massimo di 30 g). - GHRH: 1 µg/kg		
Condizioni preliminari	Eseguire al mattino, paziente digiuno dalla sera precedente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile		
Preparazione del paziente	Pesare il paziente per calcolare la dose di Arginina (se pesa più di 60 kg: dose fissa 30 g) e di GHRH		
Esecuzione	1. Non occorre il prelievo basale 2. Al tempo 0' iniziare l'infusione di Arginina, da completare in 30 min 3. Al tempo 0' iniezione ev bolo di GHRH 4. Prelievi dopo 45 e 60 minuti dall'inizio del test 5. Manualità come per tutti gli altri test (<i>cfr. a pag. 77</i>),		
Identificazione dei campioni e dosaggi	Tempo (min)	45	60
	GH	X	X
Possibili effetti collaterali	Nausea, vomito durante infusione di Arginina		
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	Nessuno		
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna		
Valutazione risultati	- Deficit grave: GH < 9 µg/L - Deficit parziale: GH 9 ÷ 16 µg/L		
Interpretazione	La risposta al test dipende dal valore di BMI del soggetto testato: - per BMI < 25 la risposta è deficitaria allorché GH < 12 µg/L; - per BMI 25-30 se GH < 8 µg/L; - per BMI > 30 se GH < 4.2 µg/L.		
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Test ripetibile, privo di effetti collaterali		
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	Il test non viene ancora considerato il gold standard nella valutazione della secrezione di GH (<i>cfr. a pag. 39</i>). Tuttavia, per la buona tollerabilità, l'esecuzione sicura e priva di rischi e la ripetibilità dei risultati, l'esame è diventato sempre più diffuso in tutto il mondo.		

3.b.5. TEST DELLA SETE

Scopo e meccanismo d'azione	Valutazione riserva ADH <ul style="list-style-type: none"> L'assetramento (restrizione idrica) determina disidratazione e incremento dell'osmolarità plasmatica. La stimolazione degli osmocettori aumenta la secrezione di ADH che, agendo sul tubulo renale, aumenta il riassorbimento di acqua e l'osmolalità urinaria. Nel soggetto normale, quando l'assetramento è prolungato, la secrezione di ADH aumenta in maniera massimale; l'aumento dell'osmolarità plasmatica determina l'aumento massimale della osmolalità urinaria ($> 800 \text{ mOsm/kg}$). Nel soggetto normale la somministrazione di ADH (desmopressina) non aumenta ulteriormente l'osmolalità urinaria, già stimolata al massimo dall'ADH endogeno. 																																																															
Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> Test confermatorio di diabete insipido centrale (cfr. a pag. 26 e 32). Il test va praticato solo nei casi incerti di poliuria, polidipsia non accompagnati da ipersodiemia. Diagnosi differenziale fra diabete insipido centrale e periferico e polidipsia primaria. 																																																															
Controindicazioni	<ul style="list-style-type: none"> Ipersodiemia all'inizio dell'esame. Paziente con poliuria dopo neurochirurgia. Paziente con ipodipsia causata da lesione del SNC (ipotalamica). 																																																															
Precauzioni	Il paziente con ipodipsia non è cosciente della sua condizione.																																																															
Materiale necessario per l'esecuzione	<ul style="list-style-type: none"> Quello comune a tutti i test (cfr. a pag. 77). Desmopressina (Minirin) 10 µg nasale. 																																																															
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Considera: diabete insipido gestazionale, causato dalla liberazione di vasopressinasi placentare (normale risposta alla desmopressina)																																																															
Condizioni preliminari	<ul style="list-style-type: none"> Eseguire al mattino. Interrompere l'idratazione 2-3 ore prima di iniziare il test (evitare la restrizione di liquidi durante la notte che può causare severa deplezione idrica e ipersodiemia). 																																																															
Preparazione del paziente	<ul style="list-style-type: none"> Pesare il paziente per calcolare il massimo tollerato di diuresi o perdita di peso prima dell'interruzione del test (p.e. nel paziente di 70 kg la diuresi non deve superare i 3.5 litri o il peso non deve scendere sotto i 66.5 kg). Il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo per evitare che introduca liquidi (come spesso accade nelle polidipsie psicogene) 																																																															
Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> Dopo il prelievo basale (vedi sotto), assetramento (6 ore circa) fino al raggiungimento di osmolalità urinaria normale (600 mOsm/kg). Considera: la diuresi totale e/o perdita di peso non devono superare il 5% del peso corporeo. Far urinare il paziente ogni ora (o quando ne sente il bisogno), misurando la quantità oraria delle urine. Allorché l'assetramento non determina più contrazione della diuresi oraria in 2-3 raccolte successive, somministrazione di Desmopressina endonasale (10 µg). 																																																															
Identificazione dei campioni e dosaggi	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tempo (h)</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Peso</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Diuresi</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Osmolarità plasmatica</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Osmolalità urinaria</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Biochimica</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Desmopressina 10 µg in</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Tempo (h)	0	1	2	3	4	5	6	7	Peso	X	X	X	X	X	X	X	X	Diuresi	X	X	X	X	X	X	X	X	Osmolarità plasmatica	X			X			X	X	Osmolalità urinaria	X		X		X		X	X	Biochimica	X						X	X	Desmopressina 10 µg in							X	
Tempo (h)	0	1	2	3	4	5	6	7																																																								
Peso	X	X	X	X	X	X	X	X																																																								
Diuresi	X	X	X	X	X	X	X	X																																																								
Osmolarità plasmatica	X			X			X	X																																																								
Osmolalità urinaria	X		X		X		X	X																																																								
Biochimica	X						X	X																																																								
Desmopressina 10 µg in							X																																																									
Possibili effetti collaterali	Disidratazione																																																															
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	<ul style="list-style-type: none"> Diuresi oraria e peso specifico Osmolarità plasmatica e urinaria (cfr. a pag. 49) Elettroliti Azotemia Emocromo Peso corporeo Stato di coscienza P.A. ritmo e frequenza cardiaca <p>Il test va sospeso, eseguendo prelievo ematico per elettroliti e osmolarità, allorché la diuresi complessiva è maggiore del 5% del peso corporeo e/o quando compaiono segni di deplezione di volume.</p>																																																															

Manovre da eseguire dopo la fine del test	Libero accesso ai liquidi
Valutazione risultati	<ul style="list-style-type: none"> - Valori normali di osmolarità plasmatica: 275-290 mOsm/kg. - Valori normali di osmolalità urinaria: 600-900 mOsm/kg. - Nel diabete insipido centrale l'assetramento aumenta l'osmolarità plasmatica, mentre quella urinaria rimane invariata. - Nei casi di diabete insipido parziale, frequente nelle forme centrali, l'osmolalità urinaria può raggiungere valori vicini alla normalità (600 mOsm/kg), con conseguente contrazione della diuresi. <p>La somministrazione di desmopressina contrae la diuresi oraria e aumenta i valori di osmolalità urinaria (> 100-800% nelle forme complete; > 15-50% in quelle parziali).</p>
Interpretazione	<p>Polidipsia primaria (o psicogena):</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'assetramento di solito aumenta l'osmolalità urinaria (500-600 mOsm/kg); nessuna risposta alla somministrazione di desmopressina in quanto la secrezione endogena di ADH è intatta (e quindi già stimolata) - nelle forme più gravi (con soppressione funzionale della secrezione di ADH): l'osmolalità urinaria aumenta dopo somministrazione di desmopressina. <p>Diabete insipido nefrogenico (ereditario, iatrogeno):</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'osmolalità urinaria rimane iso-osmotica (300 mOsm/kg), risponde poco o nulla alla somministrazione di desmopressina.
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Nelle forme gravi di polidipsia primaria la secrezione di ADH è soppressa: questi casi frequentemente si presentano con iposodiemia e rispondono al test come i pazienti con diabete insipido centrale; la somministrazione di desmopressina può quindi aggravare l'iposodiemia e determinare intossicazione d'acqua.
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<p>Test di difficile interpretazione nei casi di deficit parziale di ADH, che rappresentano la maggior parte della casistica (i risultati del test possono erroneamente indirizzare verso una forma di polidipsia primaria): l'osmolalità urinaria può aumentare solo dopo l'aumento a livelli soprannormali di quella plasmatica e la somministrazione di desmopressina non riesce ad aumentare ulteriormente l'osmolalità urinaria.</p> <p>Considera: la modalità d'esordio, l'aspetto psicologico del paziente, la presenza di iposodiemia, il risultato di un trial con desmopressina, eventuale RMN sellare.</p>

3.b.6. CATETERISMO DEI SENI PETROSI INFERIORI (IPSS)

Scopo e meccanismo d'azione	<p>Diagnosi differenziale tra le forme di ipercortisolismo ACTH-dipendente (<i>cfr. a pag. 17</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ricerca un gradiente nelle concentrazioni di ACTH fra i seni petrosi (a livello ipofisario) e la periferia, mediante prelievi simultanei bilaterali prima e dopo somministrazione di CRH. - A livello dei seni petrosi è necessario fare prelievi bilaterali, anche per evitare problemi legati ad anomalie anatomiche di drenaggio. <p>NOTA BENE: considera gli adenomi ipofisari centrali e la secrezione pulsatile di ACTH.</p>																								
Indicazioni	Diagnosi differenziale tra malattia di Cushing (adenoma ipofisario ACTH-secernente) e forme ectopiche (iper cortisolismo da secrezione ectopica di ACTH)																								
Controindicazioni	Allergia a mezzo di contrasto																								
Precauzioni	<ul style="list-style-type: none"> - Attenzione alla trombofilia presente nell'iper cortisolismo (premedicazione con eparina). - Attenzione alla funzione renale dopo m.d.c. nel paziente diabetico. 																								
Materiale necessario per l'esecuzione	<ul style="list-style-type: none"> - Quello comune a tutti i test (<i>cfr. a pag. 77</i>). - CRH ovino (o umano), 1 µg/kg oppure 100 µg (<i>cfr. modalità approvvigionamento a pag. 157</i>). - Radiologo esperto nella neuroradiologia interventistica. - Sala angiografica 																								
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Il test può essere eseguito in qualsiasi momento della giornata																								
Condizioni preliminari	Paziente digiuno dalla sera precedente, sdraiato su letto.																								
Preparazione del paziente	<ul style="list-style-type: none"> - Incannulare una vena del braccio e avviare infusione lenta di fisiologica. - Inserire cateteri nella vena giugulare o femorale fino alle vene petrose inferiori (senza fermarsi alla giugulare). 																								
Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dopo due prelievi basali, ad intervalli di 1 minuto, iniezione endovenosa al tempo 0 min di CRH seguita da prelievi a 3 e 5' (vedi sotto) per dosaggio ACTH (<i>cfr. a pag. 43</i>). Il prelievo a 10 e 15 minuti non aggiunge informazioni utili. 2. I prelievi devono essere eseguiti contemporaneamente dalle 3 sedi (vena periferica e seno petroso di destra e di sinistra, lentamente onde evitare flusso retrogrado da giugulare). 																								
Identificazione dei campioni e dosaggi	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tempo (min)</th> <th>-1</th> <th>0</th> <th>2-3</th> <th>5-6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACTH Seno destro</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>ACTH Seno sinistro</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>ACTH Vena periferica</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>					Tempo (min)	-1	0	2-3	5-6	ACTH Seno destro	X	X	X	X	ACTH Seno sinistro	X	X	X	X	ACTH Vena periferica	X	X	X	X
Tempo (min)	-1	0	2-3	5-6																					
ACTH Seno destro	X	X	X	X																					
ACTH Seno sinistro	X	X	X	X																					
ACTH Vena periferica	X	X	X	X																					
Possibili effetti collaterali	<p>Gravi: Incidenti cerebro-vascolari, embolia polmonare, trombosi venosa profonda.</p> <p>Meno gravi: ematomi inguinali o giugulari, aritmie transitorie.</p>																								
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	Nessuno																								
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Assicurare emostasi																								
Valutazione risultati	<ul style="list-style-type: none"> - Questo test non distingue gli individui normali (o con pseudo-Cushing) da quelli con malattia di Cushing; va quindi riservato solo ai pazienti con diagnosi certa di ipercortisolismo. - Il test non è in grado di differenziare i pazienti con secrezione ectopica di CRH. 																								

Interpretazione	<p>GRADIENTE CENTRO-PERIFERIA DI ACTH (la concentrazione in un campione prelevato dal seno petroso diviso per quella in un campione prelevato da vena periferica):</p> <p>Malattia di Cushing:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sul prelievo basale > 2; - post-CRH > 3 (sensibilità 95%, specificità 93%). <p>Ipercortisolismo ectopico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gradienti inferiori. <p>GRADIENTE DI LATERALIZZAZIONE (la concentrazione in un campione prelevato da un seno petroso diviso per quella nel campione prelevato dal seno petroso contralaterale): > 1.4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - accuratezza del 68% sul basale e del 71% post-CRH. Tale elevata predittività di lateralizzazione è molto discussa, sia per la presenza di dati contraddittori che per la localizzazione mediana della maggior parte degli adenomi.
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	<p>Il test va eseguito in presenza di ipercortisolismo (per almeno 6-8 settimane, per garantire la soppressione delle cellule corticotrope normali).</p> <p>Considera: anomalie anatomiche con drenaggio asimmetrico.</p> <p>Falsi negativi: nel 5-10% di pazienti con adenoma ACTH-secernente assenza di gradiente centro-periferia o di risposta di ACTH a CRH.</p> <p>Falsi positivi: dipendono dalla ciclicità e dalle fluttuazioni dell'iper cortisolismo.</p>
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<p>Test invasivo, costoso, con organizzazione complessa, da eseguire solo in centri di riferimento con ampia esperienza.</p> <p>Considera:</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'assenza di test diagnostici non invasivi con accuratezza del 100% - la presenza di incidentalomi ipofisari nel 10-25% della popolazione generale - l'assenza di anomalie RMN ipofisarie nel 40-50% dei pazienti con malattia di Cushing <p>per questi motivi il test viene frequentemente impiegato per identificare la sede (ipofisaria/ectopica) della secrezione di ACTH.</p> <p>Il test non va eseguito:</p> <ul style="list-style-type: none"> - per dimostrare la lateralizzazione dell'adenoma; - nei casi in cui i test non invasivi e la RMN indicano in maniera univoca una fonte ipofisaria (adenoma > 6 mm). <p>Il test va eseguito:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nei pazienti con precedente chirurgia ipofisaria senza vantaggio sulla secrezione di ACTH.

3.b.7. TEST ALLA CLONIDINA PER GH

Scopo e meccanismo d'azione	Valutazione riserva secretoria di GH. L'attivazione delle vie alfa-adrenergiche provoca l'aumento della secrezione di GH.					
Indicazioni	Ipostaturismo (cfr. a pag. 34).					
Controindicazioni	Cardiopatie congenite o anomalie del ritmo cardiaco					
Precauzioni	Non eseguire se presenti ipotensione o bradicardia					
Materiale necessario per l'esecuzione	<ul style="list-style-type: none"> - Quello comune a tutti i test (cfr. a pag. 77). - Clonidina (Catapresan) cp 0.15 mg 					
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Dose da stabilire in relazione alla superficie corporea (0.1-0.15 mg/m ²) (per il calcolo cfr. a pag. 148)					
Condizioni preliminari	Eseguire al mattino, paziente digiuno dalla sera precedente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile					
Preparazione del paziente	Misurare P.A. e frequenza cardiaca					
Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prelievo basale per GH 2. Somministrazione della clonidina (0.1-0.15 mg/m²) per bocca 3. Manualità come per tutti gli altri test (cfr. a pag. 77). 4. Prelievo per GH dopo 30', 60', 90' e 120' minuti. 					
Identificazione dei campioni e dosaggi	Tempo (min)	0	30	60	90	120
	GH	X	X	X	X	X
Possibili effetti collaterali	Sonnolenza, ipotensione, bradicardia.					
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	<ul style="list-style-type: none"> - P.A. - ritmo e frequenza cardiaca - stato di vigilanza 					
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna					
Valutazione risultati	Nel soggetto normale: picco > 10 µg/L.					
Interpretazione	deficit: picco < 10 µg/L					
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Risultati influenzati dal kit e dalla metodica (RIA/ultrasensibile) usata (cfr. a pag. 39).					
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	Potente test per la secrezione di GH in età pediatrica, tuttavia impiega uno stimolo farmacologico ed è scarsamente ripetibile					

3.b.8. TEST CON CORTICOTROPIN RELEASING HORMONE (CRH)

Scopo e meccanismo d'azione	Diagnosi differenziale tra le forme di ipercortisolismo ACTH-dipendente (cfr. a pag. 17). Il test si basa sulla maggiore presenza di recettori per il CRH sulle cellule ipofisarie ACTH-secernenti rispetto a quelle tumorali neuroendocrine ectopiche ACTH-secernenti e prevede una risposta maggiore nei pazienti con adenoma ipofisario.								
Indicazioni	Diagnosi differenziale tra malattia di Cushing (adenoma ipofisario ACTH-secernente) e forme ectopiche (iper cortisolismo da secrezione ectopica di ACTH)								
Controindicazioni	Nessuna								
Precauzioni	Nessuna								
Materiale necessario per l'esecuzione	<ul style="list-style-type: none"> - Quello comune a tutti i test (cfr. a pag. 77). - CRH ovino (o umano), 1 µg/kg oppure 100 µg (cfr. modalità approvvigionamento a pag. 157). 								
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Il test può essere eseguito in qualsiasi momento della giornata								
Condizioni preliminari	Paziente digiuno dalla sera precedente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile								
Procedure abbinabili	Può essere usato in combinazione con desametasone (cfr. a pag. 64) o desmopressina								
Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dopo due prelievi basali, ad intervalli di 15 minuti, iniezione endovenosa di CRH ovino (o umano) seguita da prelievi ogni 15 minuti fino a 60', quindi ogni 30 minuti fino a 120' (vedi sotto). 2. Manualità come per tutti gli altri test (cfr. a pag. 77). 								
Identificazione dei campioni e dosaggi	Tempo (min)	-15	0	15	30	45	60	90	120
	ACTH	X	X	X	X	X	X	X	X
	Cortisolo	X	X	X	X	X	X	X	X
Possibili effetti collaterali	Flush transitorio al volto. Non richiede l'interruzione dell'esame.								
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	Nessuno								
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna								
Valutazione dei risultati	<p>Valutazione qualitativa (aumento percentuale) e non quantitativa (valori assoluti). Risposta normale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cortisolo (cfr. a pag. 42): aumento del 20-600% rispetto al basale; - ACTH (cfr. a pag. 43): aumento del 35-900% rispetto al basale. <p>L'aumento di cortisolo e di ACTH dipende dal tipo di CRH impiegato (ovino o umano). Il CRH ovino possiede durata d'azione più prolungata ed è più utile.</p>								
Interpretazione	<p>Malattia di Cushing:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cortisolo: aumento > 20% rispetto al basale dopo 30-45' (sensibilità 91%, specificità 95%); - ACTH: aumento > 50% rispetto al basale dopo 15-30' (sensibilità 86%, specificità 95%). <p>Ipercortisolismo ectopico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cortisolo e ACTH: aumento inferiore. 								
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	<p>Ampia variabilità della risposta tra i diversi soggetti e nello stesso soggetto.</p> <p>Falsi negativi (risposta negativa al test nonostante la presenza di malattia di Cushing) nel 7-14% dei pazienti con adenoma ipofisario ACTH-secernente.</p> <p>Falsi positivi (aumento di ACTH e cortisolo) in rari pazienti con Cushing di origine ectopica (per la presenza sulla cellula tumorale neuroendocrina degli stessi recettori presenti sulla cellula adenomatosa ipofisaria ACTH-secernente).</p> <p>Il trattamento antidepressivo con imipramina riduce la secrezione di ACTH e cortisolo nel paziente depresso.</p>								
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<p>Il test non distingue il soggetto normale dal paziente con ipercortisolismo.</p> <p>Ampia variabilità dei cut-off delle risposte di cortisolo ed ACTH utilizzati nei diversi studi in pazienti ipercortisolemici.</p> <p>La maggior parte dei pazienti con malattia di Cushing mostra risposta al CRH e inibizione a DMX ad alta dose.</p> <p>Considera:</p> <ul style="list-style-type: none"> - falsi negativi in pazienti con adenoma ipofisario ACTH-secernente; - falsi positivi in pazienti con ipercortisolismo da secrezione ectopica di ACTH. <p>Mancanza di utilità per la diagnosi di remissione di malattia.</p> <p>Non va usato nella diagnosi di iposurrenalismo.</p> <p>Il test è molto costoso per l'elevato costo del farmaco ed il numero dei dosaggi.</p>								

3.b.9. TEST CON DESMOPRESSINA (DDAVP)

Scopo e meccanismo d'azione	Diagnosi differenziale tra le forme di ipercortisolismo ACTH-dipendente (cfr. a pag. 17). Il test si basa sulla presenza di recettori V_1 per la vasopressina sulle cellule ipofisarie ACTH-secernenti e prevede una risposta maggiore nei pazienti con adenoma ipofisario (ma recettori V_1 sono stati dimostrati anche sulle cellule dei carcinoidi).																								
Indicazioni	Diagnosi differenziale tra malattia di Cushing (adenoma ipofisario ACTH-secernente) e forme ectopiche (iper cortisolismo da secrezione ectopica di ACTH).																								
Controindicazioni	Nessuna																								
Precauzioni	Ridurre l'appporto idrico prima dell'esecuzione del test. Anche se DDAVP manca degli effetti vasocostrittori di AVP, mantiene quelli sulle piastrine, quindi va usato con cautela nei pazienti con complicanze cardiovascolari.																								
Materiale necessario per l'esecuzione	- Quello comune a tutti i test (cfr. a pag. 77). - DDAVP (Mimirin) 10 µg fl ev (cfr. modalità approvvigionamento a pag. 157).																								
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Il test va eseguito al mattino																								
Condizioni preliminari	Paziente digiuno dalla sera precedente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile																								
Procedure abbinabili	Può essere usato in combinazione con desametasone.																								
Esecuzione	1. Dopo due prelievi basali, ad intervalli di 15 minuti, iniezione endovenosa di DDAVP seguita da prelievi ogni 15 minuti fino a 60 minuti, quindi a 90 minuti (vedi sotto). 2. Manualità come per tutti gli altri test (cfr. a pag. 77).																								
Identificazione dei campioni e dosaggi	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tempo (min)</th> <th>- 15</th> <th>0</th> <th>15</th> <th>30</th> <th>45</th> <th>60</th> <th>90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACTH</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Cortisol</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>	Tempo (min)	- 15	0	15	30	45	60	90	ACTH	X	X	X	X	X	X	X	Cortisol	X	X	X	X	X	X	X
Tempo (min)	- 15	0	15	30	45	60	90																		
ACTH	X	X	X	X	X	X	X																		
Cortisol	X	X	X	X	X	X	X																		
Possibili effetti collaterali	Flushing facciale transitorio, ritenzione urinaria (raramente)																								
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	Nessuno																								
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna																								
Valutazione dei risultati	Valutazione qualitativa (aumento percentuale) e non quantitativa (valori assoluti). Non è stato stabilito qual è la risposta del soggetto normale (risposta positiva nel 60% dei casi).																								
Interpretazione	<p>Malattia di Cushing:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cortisol (cfr. a pag. 42): aumento > 20% rispetto al basale (sensibilità 84%, specificità 83%); ACTH (cfr. a pag. 43): aumento > 35% rispetto al basale (sensibilità 77%, specificità 73%). Considera: risposta negativa nel 25%. <p>Ipercortisolismo ectopico: aumento di cortisolemia e ACTH inferiore. Considera: risposta positiva nel 32%.</p> <p>Dopo intervento neurochirurgico per malattia di Cushing, la risposta a DDAVP scompare nei pazienti guariti e permane in quelli con attività residua di malattia, ma l'attendibilità di questo dato è discussa.</p>																								
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Falsi negativi (mancato aumento di ACTH) nel 25% dei pazienti con malattia di Cushing. Falsi positivi (aumento di ACTH e cortisol) nel 32% dei pazienti con ACTH ectopico.																								
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<p>Il test è meno costoso del CRH, ma meno sensibile e specifico.</p> <p>Non va usato:</p> <ul style="list-style-type: none"> nella diagnosi di ipercortisolismo, perché non distingue il paziente con malattia di Cushing dal soggetto normale; per distinguere lo pseudo-Cushing dal Cushing; nei soggetti con Cushing ACTH-indipendente (perché le risposte possono essere equivoche). <p>Il test va usato:</p> <ul style="list-style-type: none"> solo per distinguere la fonte dell'ACTH (ipofisaria o ectopica) nell'iper cortisolismo ACTH-dipendente. <p>Dopo intervento NCH, la persistenza di risposta è indicativa di persistenza di malattia, ma la sua scomparsa non è un criterio attendibile di guarigione.</p> <p>Alcuni pazienti con malattia di Cushing non responsivi al CRH rispondono a DDAVP (si osserva anche il contrario).</p>																								

3.b.10. TEST CON CRH + DESAMETASONE

Scopo e meccanismo d'azione	Diagnosi differenziale tra pseudoCushing e ipercortisolismo ACTH-dipendente lieve. <ul style="list-style-type: none"> - Nei pazienti con ipercortisolismo (<i>cfr. a pag. 17</i>) ACTH-dipendente di qualunque origine esplora la resistenza assoluta o relativa alla soppressione con desametasone. - Presuppone che i pazienti con malattia di Cushing abbiano maggiore resistenza alla soppressione e maggior risposta al CRH. 								
Indicazioni	Diagnosi differenziale tra ipercortisolismo ACTH-dipendente e pseudoCushing								
Controindicazioni	Nessuna								
Precauzioni	Nessuna								
Materiale necessario per l'esecuzione	<ul style="list-style-type: none"> - Quello comune a tutti i test (<i>cfr. a pag. 77</i>). - CRH ovino (o umano), 1 µg/kg oppure 100 µg (<i>cfr. modalità approvvigionamento a pag. 157</i>). - Desametasone 0.5 mg (Decadron), otto cps. 								
Condizioni preliminari	Paziente digiuno dalla sera precedente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile.								
Esecuzione	<ol style="list-style-type: none"> 1. Giorno 1: desametasone 0.5 mg 1 cp ore 12, 18, 24; 2. giorno 2: desametasone 0.5 mg 1 cp ore 6, 12, 18, 24; 3. giorno 3: desametasone 0.5 mg 1 cp ore 6, CRH somministrato 2 ore dopo l'ultima compressa di desametasone. 								
Identificazione dei campioni e dosaggi	Tempo (min)	-15	0	15	30	45	60	90	120
	Cortisol	X	X	X	X	X	X	X	X
Possibili effetti collaterali	Flush transitorio al volto. Non richiede l'interruzione dell'esame.								
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	Nessuno								
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna								
Valutazione dei risultati	Risposta normale: non sono disponibili valori nei soggetti normali.								
Interpretazione	Pseudo Cushing: cortisolemia (<i>cfr. a pag. 42</i>) $< 1.4 \mu\text{g}/\text{dL}$ per tutta la durata del test. Ipercortisolismo ACTH-dipendente: cortisolemia $> 1.4 \mu\text{g}/\text{dL}$.								
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Una cortisolemia $> 1.4 \mu\text{g}/\text{dL}$ identifica tutti i casi di ipercortisolismo ACTH-dipendente (100% sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica).								
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	Questo test dovrebbe essere riservato a quei rari pazienti in cui i risultati degli altri test sono equivoci.								

3.b.11. GnRH AGONISTA (BUSERELIN)

Scopo e meccanismo d'azione	Il GnRH ipotalamico è il fisiologico regolatore della secrezione di gonadotropine. <ul style="list-style-type: none"> - Il test valuta la riserva ipofisaria delle gonadotropine e la risposta degli organi bersaglio (ovaio e/o testicolo). - L'esecuzione di una prova di stimolo con Buserelin può essere utile a svelare il meccanismo patogenetico (ipotalamico o ipofisario) che sostiene l'amenorrea, anche se a fini pratici l'utilità è scarsa. 																																									
Indicazioni	Pubertà precoce (<i>cfr. a pag. 29</i>), amenorrea, ipogonadismo maschile (<i>cfr. a pag. 23</i>)																																									
Controindicazioni	Nessuna																																									
Precauzioni	Escludere gravidanza																																									
Materiale necessario per l'esecuzione	<ul style="list-style-type: none"> - Quello comune a tutti i test (<i>cfr. a pag. 77</i>) - Buserelin acetato (Suprefact), 1 fl da 0.1 mg (<i>cfr. modalità approvvigionamento a pag. 156</i>) 																																									
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	La risposta fisiologica si stabilisce alla pubertà. L'incremento dell'LH aumenta progressivamente dallo stadio puberale I allo stadio IV di Tanner in entrambi i sessi.																																									
Condizioni preliminari	Paziente digiuno, sdraiato su letto o poltrona reclinabile (per il primo giorno)																																									
Esecuzione	<ul style="list-style-type: none"> - Dopo il prelievo basale, al tempo 0, iniezione sc di 1 fl da 0.1 mg di buserelin acetato, con successivi prelievi dopo 30, 60 e 120 minuti e dopo 24 ore. - Manualità come per tutti gli altri test (<i>cfr. a pag. 77</i>). 																																									
Identificazione dei campioni e dosaggi	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tempo</th><th>0</th><th>30 min</th><th>60 min</th><th>120 min</th><th>24 h</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Buserelin acetato 0.1 mg sc</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>LH</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr> <tr> <td>FSH</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr> <tr> <td>17-β-E₂ (femmina)</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr> <tr> <td>Testosterone (maschio)</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td></tr> </tbody> </table>						Tempo	0	30 min	60 min	120 min	24 h	Buserelin acetato 0.1 mg sc	X					LH	X	X	X	X	X	FSH	X	X	X	X	X	17-β-E ₂ (femmina)	X				X	Testosterone (maschio)	X				X
Tempo	0	30 min	60 min	120 min	24 h																																					
Buserelin acetato 0.1 mg sc	X																																									
LH	X	X	X	X	X																																					
FSH	X	X	X	X	X																																					
17-β-E ₂ (femmina)	X				X																																					
Testosterone (maschio)	X				X																																					
Possibili effetti collaterali	Rarissimi: vampe di calore.																																									
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	Nessuno																																									
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna																																									
Valutazione risultati	Nel soggetto normale prepubere il rapporto LH/FSH è <0.7 nelle femmine e <1 nei maschi. Nel soggetto normale si ha risposta prevalente di LH (a 120' arriva a 8-10 volte rispetto al basale e a 24 ore a 5 volte rispetto al basale) rispetto ad FSH (a 120' arriva a 4 volte rispetto al basale e a 24 ore a 3 volte rispetto al basale), con un rapporto LH/FSH che si mantiene intorno a 2.5. A 24 ore estradiolo aumenta di circa 4 volte rispetto al basale e testosterone di 1.5 volte																																									
Interpretazione	Un rapporto LH/FSH >0.7 nelle femmine e >1 nei maschi è indicativo di attivazione puberale. La risposta di LH al test distingue la pubertà precoce vera da quella gonadotropino-indipendente (in cui non si ottiene risposta). La risposta di FSH non distingue le 2 categorie. Nell'ipogonadismo ipogonadotropo vi è una mancata o ridotta risposta delle gonadotropine, con prevalente risposta di FSH rispetto ad LH																																									
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Buona ripetibilità. La sensibilità di LH basale per la diagnosi di pubertà precoce vera è del 71.4% nei maschi, del 62.7% nelle femmine. In entrambi i sessi LH basale ha specificità e valore predittivo positivo del 100%.																																									
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<ul style="list-style-type: none"> - Il test è poco costoso e facile da eseguire. - Vista l'attuale mancata disponibilità commerciale di GnRH naturale, rappresenta l'unica possibilità per la diagnosi di attivazione puberale e nella differenziazione tra pubertà centrale (o gonadotropino-dipendente) e gonadotropino-indipendente. - È l'unica scelta nella valutazione della riserva ipofisaria di gonadotropine per amenorree e ipogonadismo ipogonadotropo. 																																									

3.b.12. INIBIZIONE CON DESAMETASONE

TEST CON DESAMETASONE (DMX) A BASSA DOSE (1 MG) OVERNIGHT (TEST DI NUGENT)	
Scopo e meccanismo d'azione	Test di screening di ipercortisolismo. - Nei soggetti normali DMX determina la riduzione della cortisolemia, mediante la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofiso-surrene. - DMX non ha cross-reazione nei dosaggi del cortisol plasmatico e urinario.
Indicazioni	Primo test di screening (insieme al dosaggio di CLU) di ipercortisolismo (cfr. a pag. 17)
Controindicazioni	Nessuna
Precauzioni	Nessuna
Materiale necessario per l'esecuzione	- Quello comune a tutti i test (cfr. a pag. 77). - 2 cps di DMX (Decadron) da 0.5 mg.
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Il trattamento estrogenico e la gravidanza, aumentando la CBG, (cortisol-binding globulin), aumentano i valori di cortisolemia (cfr. a pag. 42). I valori di cut-off solitamente impiegati non sono utilizzabili.
Procedure abbinabili	Può essere eseguito subito dopo la raccolta delle urine per CLU e nel paziente ospedalizzato DMX può essere somministrato subito dopo il prelievo per cortisolemia h 24.
Esecuzione	Somministrazione fra le ore 23 e 24 di 2 cps da 0.5 mg di DMX.
Identificazione dei campioni e dosaggi	Prelievo: fra le ore 8 e 9 del mattino successivo. Dosaggio: cortisolemia.
Possibili effetti collaterali	Nessuno
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	Nessuno
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna
Valutazione risultati	Cut-off (valore al di sotto del quale si sopprime la cortisolemia nel soggetto normale): variabile fra 1.2 e 5 µg/dL. La scelta del cut-off influenza il risultato. Cut-off più elevato (per esempio 5 µg/dL): alta specificità del test (i falsi positivi sono pochi, cioè il paziente che non mostra soppressione del cortisol ha elevata probabilità di avere la malattia), ma bassa sensibilità (i falsi negativi sono tanti, cioè un congruo numero di pazienti con la malattia si sopprime sotto quel cut-off). Al contrario, cut-off basso (per esempio 1.2 µg/dL): aumenta la sensibilità (fino al 100%) (con diminuzione dei falsi negativi, cioè di coloro che si sopprimono sotto quel valore avendo la malattia), ma si riduce la specificità (fino al 41%) (con aumento dei falsi positivi, cioè i normali che non si sopprimono). Siccome il valore principale di questo test è di essere il primo screening per l'ipercortisolismo, l'adozione del cut-off più basso (1.2 µg/dL) è un prezzo accettabile da pagare per l'alta sensibilità, anche se ciò aumenta la frequenza dei falsi positivi.
Interpretazione	La positività di questo test (mancata soppressione) con un contemporaneo riscontro di valori elevati di CLU rafforza il sospetto clinico di ipercortisolismo e richiede l'esecuzione di altri test diagnostici (vedi flow-chart a pag. 144).
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	L'assorbimento del farmaco può essere variabile. Falsi positivi del test (mancata soppressione): - durante trattamento con fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina (per aumento della clearance del farmaco, che determina diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di DMX); - durante trattamento estrogenico orale (e non transdermico) nel 50% dei casi (per aumento di CBG); - casi di pseudo-Cushing (vedi scheda Cushing a pag. 17). I farmaci implicati andrebbero sospesi per almeno 6 settimane.
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	È un test di semplice esecuzione, poco costoso, che può essere eseguito ambulatorialmente

TEST CON DESAMETASONE (DMX) A BASSA DOSE (TEST DI LIDDLE, 2 MG X 2 GIORNI)																																																																																																													
Scopo e meccanismo d'azione	<p>Test confermatorio di ipercortisolismo (<i>cfr. a pag. 17</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> - La somministrazione di DMX determina la riduzione della cortisolemia nei soggetti normali, mediante la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofiso-surrenalico. - DMX non ha cross-reazione nei dosaggi del cortisol plasmatico e urinario. 																																																																																																												
Indicazioni	Secondo test di screening (insieme al dosaggio di cortisolemia ore 24) di ipercortisolismo (<i>cfr. flow-chart a pag. 144</i>).																																																																																																												
Controindicazioni	Nessuna																																																																																																												
Precauzioni	Controllo della glicemia nel paziente diabetico e della potassiemia nel paziente iperteso																																																																																																												
Materiale necessario per l'esecuzione	<ul style="list-style-type: none"> - Quello comune a tutti i test (<i>cfr. a pag. 77</i>). - 8 cps di DMX (Decadron) da 0.5 mg. 																																																																																																												
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Il trattamento estrogenico e la gravidanza, aumentando la CBG, (cortisol-binding globulin), aumentano i valori di cortisolemia. I valori di cut-off solitamente impiegati non sono utilizzabili.																																																																																																												
Esecuzione	<p>Somministrazione di 1 cp di DMX da 0.5 mg ogni 6 ore per 48 ore.</p> <p>Paziente ricoverato: primo giorno: ore 6, 12, 18, 24; secondo giorno: ore 6, 12, 18, 24; terzo giorno: prelievo ore 6.</p> <p>Paziente ambulatoriale: primo giorno: ore 12, 18, 24; secondo giorno: ore 6, 12, 18, 24; terzo giorno: ore 6. Prelievo: ore 8.</p>																																																																																																												
Identificazione dei campioni e dosaggi	<p>Prelievo con dosaggio di cortisolemia dopo 2-6 ore dalla somministrazione dell'ultima compressa. Il dosaggio della cortisolemia è preferibile a quello del CLU (<i>cfr. a pag. 42</i>).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="10">Paziente ricoverato</th> </tr> <tr> <th>Giorno</th><th colspan="4">I</th><th colspan="4">II</th><th>III</th> </tr> <tr> <th>Ora</th><th>6</th><th>12</th><th>18</th><th>24</th><th>6</th><th>12</th><th>18</th><th>24</th><th>6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DMX 1 cp 0.5 mg</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Cortisolemia</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="10">Paziente ambulatoriale</th> </tr> <tr> <th>Giorno</th><th colspan="4">I</th><th colspan="4">II</th><th>III</th> </tr> <tr> <th>Ora</th><th>12</th><th>18</th><th>24</th><th>6</th><th>12</th><th>18</th><th>24</th><th>6</th><th>8</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DMX 1 cp 0.5 mg</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td> </tr> <tr> <td>Cortisolemia</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td> </tr> </tbody> </table>									Paziente ricoverato										Giorno	I				II				III	Ora	6	12	18	24	6	12	18	24	6	DMX 1 cp 0.5 mg	X	X	X	X	X	X	X	X		Cortisolemia									X	Paziente ambulatoriale										Giorno	I				II				III	Ora	12	18	24	6	12	18	24	6	8	DMX 1 cp 0.5 mg	X	X	X	X	X	X	X	X		Cortisolemia									X
Paziente ricoverato																																																																																																													
Giorno	I				II				III																																																																																																				
Ora	6	12	18	24	6	12	18	24	6																																																																																																				
DMX 1 cp 0.5 mg	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																					
Cortisolemia									X																																																																																																				
Paziente ambulatoriale																																																																																																													
Giorno	I				II				III																																																																																																				
Ora	12	18	24	6	12	18	24	6	8																																																																																																				
DMX 1 cp 0.5 mg	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																					
Cortisolemia									X																																																																																																				
Possibili effetti collaterali	Nessuno																																																																																																												
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	Nessuno																																																																																																												
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna																																																																																																												
Valutazione risultati	<p>La scelta del cut-off influenza il risultato.</p> <p>Cut-off più elevato: alta specificità del test (i falsi positivi sono pochi, cioè il paziente che non mostra soppressione del cortisolo ha elevata probabilità di avere la malattia), ma bassa sensibilità (i falsi negativi sono tanti, cioè un congruo numero di pazienti con la malattia si sopprime sotto quel cut-off).</p> <p>Al contrario, cut-off basso: aumenta la sensibilità (con diminuzione dei falsi negativi, cioè di coloro che si sopprimono sotto quel valore avendo la malattia), ma si riduce la specificità (con aumento dei falsi positivi, cioè i normali che non si sopprimono).</p>																																																																																																												
Interpretazione	<p>Test positivo (mancata soppressione): diagnostico di ipercortisolismo.</p> <p>Cut-off: cortisolemia fra 1.4 e 2 µg/dL.</p> <p>Cortisolemia > 1.8 µg/dL identifica correttamente il 98% dei pazienti ipercortisolemici.</p> <p>Considera l'esecuzione di altri test (<i>vedi flow-chart a pag. 144</i>).</p> <p>Aumento della sensibilità analizzando i livelli di cortisolemia dopo somministrazione di CRH alla fine del test (<i>vedi scheda CRH + desametasone a pag. 64</i>).</p>																																																																																																												

Attendibilità e ripetibilità dei risultati	<p>L'assorbimento del farmaco può essere variabile.</p> <p>Falsi positivi del test (mancata soppressione):</p> <ul style="list-style-type: none"> - durante trattamento con fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina (per aumento della clearance del farmaco che determina diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di DMX); - durante trattamento estrogenico orale (e non transdermico) nel 50% dei casi (per aumento di CBG); - casi di pseudo-Cushing (<i>vedi scheda a pag. 17</i>). <p>I farmaci implicati andrebbero sospesi per almeno 6 settimane.</p>
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<p>È un test di semplice esecuzione, poco costoso, che può essere eseguito ambulatorialmente. Ha maggiore specificità rispetto al test di Nugent, ma è più indaginoso.</p>



Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna
Valutazione risultati	<p>Soggetto normale: DMX 8 mg x 2 gg riduce i livelli di CLU < 5 µg/24 h e la cortisolemia diventa indosabile.</p> <p>Malattia di Cushing: la maggior parte dei pazienti mostra una significativa riduzione del CLU e della cortisolemia.</p> <p>Ipercortisolismo da ACTH ectopico: la vasta maggioranza dei pazienti non mostra soppressione a questo test.</p>
Interpretazione	<p>Test positivo (mancata soppressione): ipercortisolismo da probabile secrezione ectopica di ACTH.</p> <p>Standard 8 + 8 mg: soppressione CLU < 60% rispetto al basale.</p> <p>Overnight: diminuzione della cortisolemia (prelievo singolo o multiplo) < 50% del dosaggio prima del test (sensibilità 89% e specificità 100%).</p> <p>Considera:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ampia variabilità dei valori di CLU nelle forme ectopiche; - aumento del metabolismo del DMX nella malattia di Cushing; - falsi negativi: macroadenoma ipofisario ACTH secerente (possibile mancata soppressione ormonale); - falsi positivi: pazienti con secrezione ectopica di ACTH (possibile soppressione ormonale).
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	<ul style="list-style-type: none"> - Sovraposizione di risultati fra malattia di Cushing e sindrome da ACTH ectopico. - Il test non va impiegato da solo nella diagnosi differenziale fra queste 2 forme.

3.b.13. IPOGLICEMIA INSULINICA (ITT, INSULIN TOLERANCE TEST)

Scopo e meccanismo d'azione	Valutazione riserva secretoria di cortisolo e/o GH. L'ipoglicemia induce una situazione di stress che attiva l'aumento della secrezione di ACTH (→ cortisolo) e GH, che inizia prima della comparsa dei sintomi di ipoglicemia.																								
Indicazioni	Ipostaturismo (cfr. a pag. 34). Iipopituitarismo (congenito e acquisito) (cfr. a pag. 23). Deficit di GH nell'adulto. Iposurrenalismo secondario. ☞ Non ha alcun ruolo nella diagnosi di ipercortisolismo.																								
Controindicazioni	Absolute: epilessia, cardiopatia ischemica, malattia cerebro-vascolare. Relative: età avanzata.																								
Precauzioni	Comparsa di ipoglicemia e/o di iposurrenalismo durante il test. Considera: I pazienti con insufficienza surrenalica o diabete mellito di lunga durata hanno una ridotta risposta compensatoria all'ipoglicemia.																								
Materiale necessario per l'esecuzione	Quello comune a tutti i test (cfr. a pag. 77). Insulina pronta (conservata prima in frigo). Glucosata 5% 500 mL. 2-3 fiale da 10 mL di Glucosio al 33%. Reflettometro per glicemia e strisce reattive (considera: la maggior parte delle strisce reattive sono poco accurate ai livelli glicemici bassi, tendono a sottostimlarli, causando l'interruzione precoce dell'esame) Idrocortisone (Flebocortid) 1-2 fl da 100 mg																								
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Dose di insulina: 0.1 U/kg peso corporeo. Considera: - dose maggiore (0.15-0.25 U/kg) in: - obesità (BMI > 30) - diabete mellito, acromegalia (in cui si vuole valutare la riserva secretoria di cortisolo) - dose minore (0.05 U/kg) in: - ipopituitarismo.																								
Condizioni preliminari	Eseguire al mattino, paziente digiuno dalla sera precedente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile. Nel paziente ipopituitarico, la mattina dell'esame somministrare regolarmente la terapia sostitutiva tiroidea e sospendere quella steroidea (se interessa la valutazione del cortisolo).																								
Preparazione del paziente	Pesare il paziente per calcolare la dose di insulina da somministrare																								
Esecuzione	1. Dopo prelievo basale, si inietta ev insulina e si eseguono prelievi dopo 30, 45, 60, e 90 minuti (vedi sotto). 2. Manualità come per tutti gli altri test (cfr. a pag. 77). 3. In caso di ipoglicemia grave: prelevare per glicemia, infondere glucosata ipertonica (che deve far scomparire i disturbi entro 1-2 minuti), continuare con i prelievi come da schema.																								
Identificazione dei campioni e dosaggi	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tempo (min)</th> <th>0</th> <th>30</th> <th>45</th> <th>60</th> <th>90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GH</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Glicemia</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cortisol</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>	Tempo (min)	0	30	45	60	90	GH	X	X	X	X	X	Glicemia	X	X	X			Cortisol	X	X		X	X
Tempo (min)	0	30	45	60	90																				
GH	X	X	X	X	X																				
Glicemia	X	X	X																						
Cortisol	X	X		X	X																				
Possibili effetti collaterali	Alla comparsa di ipoglicemia (30-45 minuti dopo l'iniezione di insulina): tachicardia, sudorazione (la loro mancanza significa che probabilmente non si è raggiunta un'ipoglicemia efficace), fame, sonnolenza, ansia, angor, convulsioni.																								
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	<ul style="list-style-type: none"> - Stato di coscienza - P.A. - ritmo e frequenza cardiaca - glicemia mediante reflettometro. <p>Il monitoraggio del paziente deve essere costante: controllare la glicemia attraverso reflettometro ogni 15 minuti (o anche ad altri tempi in cui si presentino sintomi di ipoglicemia) e 5-10 minuti dopo che il paziente inizia a sudare profusamente.</p> <p>Se compaiono sintomi non tollerabili, misurare glicemia al reflettometro: se inferiore a 35-40 mg/dL, la stimolazione è considerata soddisfacente; iniettare 2-3 fiale di glucosio al 33%.</p>																								

Manovre da eseguire dopo la fine del test	Mantenere l'infusione con glucosata 5% fino a che il paziente non si è completamente ristabilito, con ritorno alle condizioni di base di P.A., frequenza cardiaca e glicemia. Nei pazienti ipopituitarici, al termine iniettare idrocortisone (Flebocortid) ev bolo (100-200 mg).
Valutazione risultati	Risultati attendibili solo se glicemia < 35-45 mg/dL. Nel soggetto normale: - GH: picco > 10 µg/L; - Cortisolo: picco > 18-22 µg/dL.
Interpretazione	GH (età adulta): - deficit grave: picco < 3 µg/L* (considera: solo i pazienti con deficit grave sono autorizzati al trattamento sostitutivo con GH). * Nota: una recente linea-guida dell'Endocrine Society stabilisce questo cut-off a 5 µg/L Iposurrenalismo: - cortisolo: picco < 18 µg/dL (cut-off basati sugli incrementi sono meno attendibili). Il trattamento sostitutivo steroideo nei pazienti che non raggiungono questo valore va attuato nelle condizioni di stress o considerando il contesto clinico.
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Test non ripetibile. GH: risultati influenzati dal kit e dalla metodica (RIA/ultrasensibile) usata (<i>cfr. a pag. 39</i>). Cut-off impiegato per la diagnosi: basso, quindi possibilità di errori. Cortisolo: scarsa sensibilità del cut-off impiegato (<i>cfr. a pag. 42</i>).
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	Secrezione di GH nell'adulto Il test viene tuttora ritenuto il gold standard; tuttavia è da considerarsi superato per la: - pericolosità; - necessità di supervisione continua ed attenta da parte di personale infermieristico e medico specializzato; - scarsa ripetibilità; - variabilità della dose di insulina da utilizzare nei diversi casi, senza raggiungere ipoglicemia; - notevole variabilità dei risultati della concentrazione di GH ottenuti con metodi diversi. Riserva surrenalica. È l'unico esame considerato in grado di valutare l'intero asse (CRH, ACTH, Cortisolo), ma il test con ACTH a basse dosi è di esecuzione più semplice e privo di rischi (<i>cfr. a pag. 54</i>).

3.b.14. TEST DI TOLLERANZA AL GLUCOSIO (OGTT, ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST)

Scopo e meccanismo d'azione	1. Valuta la soppressione della secrezione di GH all'azione inibitoria del glucosio somministrato per via orale (che si esercita attraverso l'attivazione della secrezione di somatostatina endogena) 2. Valuta la tolleranza glicidica (ed eventualmente l'insulino-resistenza)					
Indicazioni	Acromegalia/gigantismo alla diagnosi (<i>cfr. a pag. 13</i>). Diagnosi di guarigione dopo terapia chirurgica (timing del test: già dopo una settimana)					
Controindicazioni	Diabete mellito conclamato					
Precauzioni	Nessuna					
Materiale necessario per l'esecuzione	Quello comune a tutti i test (<i>cfr. a pag. 77</i>) Glucosio anidro da pesare nella quantità di 75 g, poi sciogliere in 300 mL di acqua (o the non zuccherato)					
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	No					
Condizioni preliminari	Paziente digiuno dalla sera precedente, sdraiato su letto o poltrona reclinabile					
Procedure abbinabili	Può essere eseguito subito dopo l'esecuzione di prelievi multipli per GH durante infusione di fisiologica					
Esecuzione	1. Dopo il prelievo basale, ingestione della soluzione di glucosio (in 5-10 minuti) seguita da prelievi ogni 30 minuti fino a 120' (vedi sotto) 2. Manualità come per tutti gli altri test (<i>cfr. a pag. 77</i>)					
Identificazione dei campioni e dosaggi (*facoltativo)	Tempo (min)	0	30	60	90	120
	GH	X	X	X	X	X
	Glicemia	X				X
	Insulinemia*	X				X
Possibili effetti collaterali	Nausea e vomito. In caso di vomito, sospendere l'esame e annullare il dosaggio sui campioni già prelevati					
Parametri da monitorare durante il test	Nessuno					
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna					
Valutazione risultati	I valori di GH dipendono dalla metodica impiegata (RIA o ultrasensibile) (<i>cfr. a pag. 39</i>). Risposta normale (metodica ultrasensibile): GH < 0.3 µg/L (*). * secondo alcuni AA sotto 0.14 µg/L.					
Interpretazione	Paziente alla prima valutazione: GH < 0.3 µg/L esclude la diagnosi Paziente post-chirurgico: - GH < 0.3 µg/L: guarigione; - GH 0.3÷1 µg/L: da valutare in relazione a livelli di IGF-I, risonanza magnetica sellare e follow-up; - GH > 1 µg/L: persistenza di attività di malattia (\rightarrow valuta anche IGF-I e RMN sellare).					
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Risultati dipendenti dal kit usato. Falsi positivi (mancata soppressione): - diabete mellito tipo I - cirrosi epatica - malnutrizione - anoressia nervosa - uremia - depressione - obesità					
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	- L'esame può essere tralasciato nella diagnosi iniziale di acromegalia/gigantismo quando i valori di GH e IGF-I siano francamente patologici con un appropriato contesto clinico. - Gold standard nel giudizio sulla guarigione post-chirurgica. - Discutibile l'utilità in corso di terapia medica (soprattutto con analoghi della somatostatina).					

3.b.15. TITRE TEST (TEST DI WERNER)

Scopo e meccanismo d'azione	Valutare l'autonomia funzionale della secrezione di TSH rispetto al feed-back della triiodotironina											
Indicazioni	Diagnosi differenziale dell'inappropriata secrezione di TSH (cfr. a pag. 21)											
Controindicazioni	Anziano, cardiopatico											
Precauzioni	Eventuale associazione con beta-bloccanti											
Materiale necessario per l'esecuzione	Quello comune a tutti i test (cfr. a pag. 77). 54 cp di tri-iodotironina (TiTre) da 20 µg											
Esecuzione	Somministrazione refratta di tri-iodotironina (TiTre) per 10 giorni a dosi incrementali: 3 cp/die da 20 µg per 3 giorni (60 µg/die nel corso delle 24 ore); 5 cp/die da 20 µg per 3 giorni (100 µg/die nel corso delle 24 ore); 10 cp/die da 20 µg per 3 giorni (200 µg/die nel corso delle 24 ore).											
Identificazione dei campioni e dosaggi	I. prima di iniziare la somministrazione di TiTre: prelievo per TSH II. prelievo con dosaggio di TSH al 4°, 7°, 10° giorno											
	Tempo (giorni)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	TiTre cp 20 µg		3	3	3	5	5	5	10	10	10	
	TSH	X				X			X			X
	SHBG (se possibile)	X				X			X			X
Possibili effetti collaterali	Sintomi compatibili con ipertiroidismo (tachicardia, agitazione, tremori, insonnia)											
Parametri da monitorare durante il test	Ritmo e frequenza cardiaca (eventuale monitoraggio ECG), pressione arteriosa											
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna											
Valutazione risultati	Soggetto normale: TSH (cfr. a pag. 45) indosabile dal 4° giorno (e SHBG aumentato) (cfr. a pag. 141)											
Interpretazione	<ul style="list-style-type: none"> - TSHoma: mancata soppressione del TSH - RTH: soppressione incompleta di TSH e mancato aumento SHBG 											
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	Scarsità di dati disponibili in letteratura per la comparsa di effetti collaterali legati alla somministrazione del farmaco											
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	Test con il maggiore valore diagnostico di inappropriata secrezione di TSH (cfr. a pag. 146)											

3.b.16. TRH

Scopo e meccanismo d'azione	Valutazione dell'autonomia secretoria del TSH rispetto al suo neuro-ormone ipotalamico.				
Indicazioni	<p>Diagnosi differenziale fra TSHoma e sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei (<i>cfr. a pag. 21</i>). Il test non riveste nessuna utilità pratica nelle seguenti indicazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnosi differenziale delle forme di ipotiroidismo centrale (ipofisario o ipotalamico) (<i>cfr. a pag. 23</i>); - tireopatia primaria subclinica (ipo/ipertiroidismo) (usa: dosaggio ultrasensibile del TSH); - iperprolattinemia patologica (usa: RMN sellare) (<i>cfr. a pag. 15</i>); - adenomi ipofisari non funzionanti e/o gonadotropinomi (usa: immunoistochimica); - acromegalia e sua remissione (usa: IGF-I e GH nadir dopo OGTT) (<i>cfr. a pag. 13</i>). 				
Controindicazioni	Macroadenoma ipofisario, terapia anticoagulante orale				
Precauzioni	Sono stati segnalati (in pazienti con adenoma ipofisario non secernente) casi rari di apoplessia ipofisaria e infarto del miocardio				
Materiale necessario per l'esecuzione	Quello comune a tutti i test (<i>cfr. a pag. 77</i>). 1 fl di TRH da 200 µg (<i>cfr. modalità approvvigionamento a pag. 158</i>).				
Relazione con età, sesso, peso corporeo, gravidanza, ecc.	Declino della risposta del TSH con l'età. Maggiore risposta nelle donne in premenopausa.				
Condizioni preliminari	Nessuna				
Esecuzione	1. Dopo il prelievo basale, iniezione ev <u>lenta</u> seguita da prelievi ai tempi 15', 30', 60'. 2. Manualità come per tutti gli altri test (<i>cfr. a pag. 77</i>).				
Identificazione dei campioni e dosaggi	Tempo	0	15	30	60
	TSH	X	X	X	X
Possibili effetti collaterali	Nausea e vomito, cefalea, bocca secca, urgenza minzionale, flushing al volto, sudorazione				
Parametri da monitorare durante l'esecuzione	Pressione arteriosa				
Manovre da eseguire dopo la fine del test	Nessuna				
Valutazione risultati	<p>Soggetti normali:</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 40 anni: aumento del TSH di 5-6 mU/L; - > 40 anni: aumento del TSH di 2-3.5 mU/L (<i>cfr. a pag. 45</i>). <p>Grande variabilità interindividuale.</p>				
Interpretazione	Il mancato aumento del TSH dopo TRH suggerisce ma non è diagnostico di TSHoma. Considera: bassa sensibilità del test (nei pazienti non trattati a livello tiroideo la non responsività del TSH al TRH ha sensibilità del 71% e specificità del 96%).				
Attendibilità e ripetibilità dei risultati	<ul style="list-style-type: none"> - Notevole ripetibilità individuale. - La terapia con steroidi e dopamino-agonisti può sopprimere la secrezione di TSH. - Risposta ridotta nei casi di grave malattia non tiroidea, di insufficienza renale e di alciosmo. 				
Giudizio complessivo costo-beneficio e costo-efficacia	Utile ma non diagnostico nella diagnosi differenziale fra TSHoma e sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei.				