

2. Quadri Clinici

2a. La patologia ipotalamo-ipofisaria nell'adulto

2.a.1. Acromegalia/Gigantismo

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

40-70/milione; 3/milione/anno

Eziologia

- Adenoma ipofisario (**macroadenoma: 75%; microadenoma: 25%**) GH secernente (**secrezione mista**, PRL, TSH: 20%).
- Tumore neuroendocrino (**carcinoide polmonare, pancreatico**) GHRH secernente (raro).
- La diagnosi di sede può anche risultare **negativa** (1-2%).
- Talvolta può comparire nel quadro di MEN1, acromegalia familiare, Carney complex o nella s. di Mc Cune Albright.

Biochimica

Aumento della secrezione di **GH** (sia della secrezione basale, normalmente non dosabile, che del numero dei picchi secretori giornalieri) e **IGF-I** (fattore di crescita prodotto soprattutto a livello epatico ma anche ubiquitariamente a livello tissutale).

La **secrezione di GH** può essere variabile nei diversi giorni e nella stessa giornata (picchi secretori). La sua secrezione è modificabile da neuro-ormoni ipotalamici e dal glucosio. Utilità di prelievi multipli.

La **secrezione di IGF-I** è dipendente da GH, età, sesso, nutrizione, epatopatia, estrogeni.

Contesto clinico

- Alterazione fisionomia
- Aumento dimensioni mani e piedi
- Cefalea
- Sudorazione
- Astenia
- Galattorrea
- S. del tunnel carpale
- S. delle apnee notturne (Sleep apnea)
- Struma
- Diabete mellito
- Ipertensione arteriosa
- Associazione con neoplasie
- Gigantismo in epoca prepuberale

Esami ormonali e test dinamici

- prelievi basali per GH (cfr. a pag. 39)
- dosaggio IGF-I (cfr. a pag. 40)
- OGTT per GH (cfr. a pag. 72)
- PRL
- Testosterone (sempre, nel maschio)/ funzione gonadica nella femmina (se amenorrea)
- FT₄/TSH
- Cortisolo (nei macroadenomi)

- ☞ IGF-I patologico e GH patologico **non richiedono OGTT** (utilità solo per tolleranza glucidica)
- ☞ I test acuti con bromocriptina e octreotide sono di scarsa utilità nel prevedere la risposta del singolo paziente alla successiva terapia cronica

Esami strumentali

- RMN

Criteria Diagnostici

- Valutazione del contesto clinico
- GH > 0.3 µg/L dopo OGTT e IGF-I patologica per età (attenzione ai fattori interferenti con il dosaggio di IGF-I) (cfr. a pag. 40).

- ☞ Possono essere patologici valori di GH anche di 1 µg/L (considera la metodica di dosaggio del GH: RIA o ultrasensibile)

Diagnosi di attività di malattia **dopo intervento (1) o durante trattamento medico (2):**

1. GH > 0.3* µg/L dopo OGTT e IGF-I patologica, per età e sesso.
(*: alcuni AA > 0.14 µg/L; altri AA > 1 µg/L)
2. GH > 2.5 µg/L e IGF-I patologica, per età e sesso

Interpretazione dei casi discrepanti:

- IGF-I patologica e GH < 2.5 µg/L: attività di malattia.
- IGF-I normale e GH > 2.5 µg/L: considera interferenze nel dosaggio di IGF-I, altri stati patologici, malnutrizione. Considera RMN sellare.
Valori di GH epidemiologicamente “non sicuri”

Bibliografia

- Colao A, Lombardi G. Growth hormone and prolactin excess. *Lancet* 1998, 352: 1455-61.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004, 25: 102-52.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 526-9.
- The Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 3099-102.

2.a.2. Iperprolattinemia

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

I prolattinomi hanno prevalenza di 60-100/milione e incidenza di 6-10/milione/anno e rappresentano il 44% dei tumori ipofisari.

Rara in età pediatrica, netta preferenza per il sesso femminile nei microprolattinomi e iperprolattinemia idiopatica, non preferenza di sesso per i macroprolattinomi.

Eziologia

- Adenoma ipofisario PRL secernente (**macroadenoma**: 30% spesso invasivo; **microadenoma**: 70%; **secrezione mista nel 25%**: GH, ACTH, TSH)
- Adenoma ipofisario clinicamente non funzionante
- Lesione ipotalamica (malformativa, neoplastica, metastatica, granulomatosa)
- Stress, venipuntura
- Secondaria a cause fisiologiche (gravidanza), iatrogene (farmaci) o ad altre patologie (ipotiroidismo, insufficienza renale, lesioni della parete toracica)
- Stimolazione del capezzolo
- Idiopatica
- Talvolta può comparire nel quadro di MEN 1

Biochimica

- livelli di PRL elevati (al di sopra del limite superiore di normalità)

Contesto clinico

- Alterazioni mestruali, amenorrea, galattorrea (femmina)
- Deficit erettile, deficit libido, ginecomastia (maschio)
- Infertilità
- Difetti visivi
- Cefalea

Esami ormonali e test dinamici

- PRL (determinazioni multiple) (*cf. a pag. 52*)
- Macroprolattina (*cf. a pag. 41*)
- FSH, LH (*cf. a pag. 46*)
- $17\beta E_2$ (F) (*cf. a pag. 48*)/testosterone (M) (*cf. a pag. 47*)

CONSIDERA:

- la rimanente funzione ipofisaria e ipotalamica, nei casi di espanso sellare > 10 mm o ipotalamico;
- l'associazione con l'ipersecrezione di GH;
- la policistosi ovarica.

☞ Nessun test di stimolo/inibizione della secrezione di PRL (TRH, verapamil, dopamina, dopamina+sulpiride, domperidone, ...) è in grado di differenziare le forme organiche da quelle "funzionali"

Esami strumentali

- RMN

Criteria Diagnostici

- Valutazione del contesto clinico (ipogonadismo, galattorrea, cefalea, disturbi visivi)
- Valori patologici di PRL (dopo l'esecuzione di prelievi multipli) e l'esclusione di forme iatrogene, fisiologiche o di macroprolattinemia richiedono sempre RMN sellare (cfr. la Flow-chart a pag. 143)

Bibliografia

Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006, 65: 265–73

2.a.3. Ipercortisolismo ACTH-dipendente

Dati Clinici

Incidenza

5-25/milione/anno

Più frequente nelle femmine (ma la forma da ACTH ectopico è più frequente tra i maschi, per la maggior prevalenza di carcinomi polmonari nel sesso maschile)

Eziologia

1. malattia di Cushing:

- adenoma ipofisario (**microadenoma: 95%; macroadenoma: 5%**) ACTH secernente (68% di tutti gli ipercortisolismi, 85% degli ACTH-dipendenti), anche nell'ambito di una MEN 1 (nel 2% di queste)
- **iperplasia** delle cellule ipofisarie ACTH-secernenti

2. sindrome di Cushing da ACTH ectopico:

- tumore neuroendocrino (**carcinoide polmonare, pancreatico, timico; microcitoma polmonare; carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma**) ACTH secernente (12% di tutti gli ipercortisolismi). L'1% dei microcitomi polmonari produce ACTH. In meno dell'1% dei casi **produzione ectopica di CRH**.
- la causa può essere **occulta** (8% dei casi)

3. considera anche l'**origine iatrogena o factitia** (rara, da somministrazione di ACTH).

Biochimica

- Aumento della **cortisolemia**
- I valori di **ACTH** e **cortisolemia** del mattino possono essere normali, e non mostrano la caratteristica riduzione serale presente nel soggetto normale.
- L'**ipercortisolismo ACTH-dipendente** deve essere distinto da quello **ACTH-indipendente**, causato da lesioni surrenaliche.
- Ipercortisolismo può essere presente nella condizione di **pseudo-Cushing** (stress fisico intenso prolungato, obesità severa, PCO, depressione, alcoolismo).
- L'iperproduzione di ACTH può essere **ciclica**, con remissione spontanea transitoria (più o meno prolungata) della malattia, anche nelle forme ectopiche.

Contesto clinico

- obesità centripeta, faccia rotonda, gibbo dorsale, accumulo del grasso in regione sovraclaveare
- aspetto caratteristico della cute (ipotrofica, ecchimosi, strie rubrae, iperpigmentazione, acne, difficoltà di guarigione delle ferite)
- ipotrofia muscolare
- irsutismo, spanio-amenorrea
- edemi
- astenia
- labilità emotiva/depressione/psicosi
- ipertensione arteriosa
- intolleranza glicidica o diabete mellito
- osteoporosi
- trombofilia
- immunosoppressione e facilità alle infezioni
- in età **pediatrica** arresto dello sviluppo staturale.

Le **forme molto gravi** (marcata ipotonia muscolare, con impossibilità a mantenere la stazione eretta, grave osteoporosi, grave ipopotassiemia resistente alla supplementazione, talvolta con modesto fenotipo cushingoide), anche ad esordio giovanile, possono indirizzare al sospetto di **produzione ectopica di ACTH**.

La malattia diagnosticata tardivamente e/o non trattata può essere mortale, soprattutto per le complicanze cardiovascolari e metaboliche.

Esami ormonali e test dinamici

- Cortisolemia 24 ore (*cf. a pag. 42*)
- ACTH (*cf. a pag. 43*)
- Cortisolo plasmatico e suo ritmo circadiano (*cf. a pag. 42*)
- Test di inibizione con desametasone (a dosi e modalità differenti, in relazione allo stadio diagnostico) (*cf. a pag. 66*)
- Test con CRH (*cf. a pag. 62*)
- Test con CRH + desametasone (*cf. a pag. 64*)
- Test con DDAVP (*cf. a pag. 63*)

☞ Il dosaggio di 17-idrossi-steroidi, 17-cheto-steroidi, steroidi 17-chetogenici **non ha più alcun ruolo nella diagnostica contemporanea.**

Esami strumentali

- RMN della sella turcica
- Cateterismo seni petrosi
- TC Torace
- TC Addome
- Octreoscan

Criteri Diagnostici

La diagnosi di ipercortisolismo ACTH-dipendente può essere molto difficoltosa. Talvolta la sicurezza diagnostica non si raggiunge nemmeno dopo aver praticato tutti gli esami biochimici o strumentali elencati per:

- mancata evidenza radiologica (fino al 50% dei casi), sia del microadenoma ipofisario ACTH-secernente (che spesso ha dimensioni di 2-3 mm, inferiori alla soglia di dimostrazione della RM), che del tumore ectopico ACTH-secernente (che può essere occulto alla diagnosi);
- presenza di adenomi ipofisari incidentali concomitanti;
- sovrapposizione delle risposte ormonali tra le forme ipofisarie e quelle ectopiche.

Prima di avviare le procedure diagnostiche, considera le forme esogene (compresa l'assunzione di steroidi per via topica e inalatoria) e quelle factitie.

CONSIDERA: le forme di pseudoCushing (vedi *Biochimica*), anche se in alcuni casi il sintomo (per esempio depressione) può essere dipendente dalla forma endogena.

La diagnosi di ipercortisolismo ACTH-dipendente viene compiuta in 3 tappe (*cf. la Flow-chart a pag. 144*):

1. distinzione fra soggetto normale/pseudoCushing e ipercortisolismo
2. ACTH-dipendenza/indipendenza
3. identificazione della sede di produzione dell'eccesso di ACTH.

1. La **diagnosi di ipercortisolismo** si pone in base a:
 - a. valutazione del contesto clinico;
 - b. riscontro di ipercortisoluria;
 - c. perdita del ritmo circadiano del cortisolo;
 - d. perdita della soppressione della cortisolemia dopo desametasone.

L'**ipercortisoluria** è l'esame chiave per la diagnosi di ipercortisolismo, ma non dà alcuna informazione sulla sua natura e sede. Può essere molto variabile in giorni consecutivi anche nei pazienti con il quadro clinico più grave. **Talvolta l'ipercortisolismo è ciclico**, con fasi di remissione spontanea della malattia.

2. La **diagnosi di ACTH-dipendenza** si pone in base al riscontro di:
 - a. ACTH dosabile (elevato/normale, cioè all'interno dei valori di riferimento, ma inappropriato in rapporto alla ipercortisoluria; in rari casi, a causa della ampia variabilità della sua secrezione, i valori di ACTH possono essere addirittura ai limiti inferiori della normalità) più elevato nella sindrome di Cushing da ACTH ectopico.

NOTA BENE:

 - larga sovrapposizione tra forme ectopiche e ipofisarie
 - in alcuni casi di Cushing ectopico si riscontrano valori elevati di ACTH con metodiche poco specifiche come quelle RIA e valori nei limiti con metodiche molto specifiche (discrepanza causata dalla secrezione di alte concentrazioni di precursori dell'ACTH - derivanti da POMC - e di basse concentrazioni di ACTH 1-39);
 - b. **I test con CRH e DDAVP non sono diagnostici di ipercortisolismo** e non sempre danno informazioni sicure sulla eziologia della malattia.

3. Per stabilire la **diagnosi di sede della produzione patologica dell'ACTH** considera:
 - a. inibizione della cortisolemia dopo desametasone ad alta dose: malattia di Cushing (considera che numerosi pazienti con produzione ectopica di ACTH si inibiscono in maniera sovrapponibile a quella dei pazienti con malattia di Cushing);
 - b. riscontro neuroradiologico di adenoma ipofisario (contemporanea negatività della TC torace): **ipercortisolismo ACTH-dipendente di origine ipofisaria**;
 - c. evidenza radiologica di tumore neuroendocrino (contemporanea negatività della RMN sellare): **ipercortisolismo ACTH-dipendente di origine ectopica**. In questo caso l'Oc-treoscan (scintigrafia total-body con octreotide marcato) può essere strumento diagnostico complementare.

☞ Nei casi senza dimostrazione radiologica di adenoma ipofisario/tumore neuroendocrino o nei casi con discrepanza tra imaging radiologico e le risposte ormonali ai test dinamici la diagnosi di sede (centrale o ectopica) dell'ipercortisolismo viene posta solo mediante **cateterismo dei seni petrosi** (*cf. a pag. 59*). Il cateterismo va praticato anche nei pazienti con precedente chirurgia ipofisaria senza nessun effetto sulla secrezione di ACTH.

☞ Talvolta la diagnosi eziologica dell'ipercortisolismo viene rimandata al **follow-up** successivo.

Diagnosi di remissione dopo intervento.

Livelli non dosabili di cortisolemia (< 1-2 µg/dL) e di ACTH (< 5-10 pg/mL) sono altamente predittivi di guarigione (85-100%). Il prelievo deve essere effettuato al mattino 24 ore dopo l'ultima dose sostitutiva di steroidi, 3-7 giorni dopo l'intervento neurochirurgico.

I test con DDAVP e CRH non sono utili nella valutazione di remissione.

Considera:

- nei pazienti con Cushing ciclico, bassi valori di ACTH/cortisolo dopo la chirurgia possono essere anche espressione della ciclicità della malattia;
- in alcuni pazienti guariti, la normalizzazione della cortisolemia avviene lentamente (in 3 mesi);
- nei casi lievi o intermittenti, valori non soppressi di cortisolo possono essere ugualmente indicativi di guarigione (per mancanza di soppressione completa del parenchima ipofisario normale prima dell'intervento).

Valori post-operatori di cortisolemia bassi ma dosabili (2-4 µg/dL) possono essere compatibili con guarigione se sopprimibili da desametasone (con i cut-off usati nella fase di diagnosi). I pazienti di questa categoria vanno comunque mantenuti sotto uno stretto follow-up.

Diagnosi di controllo di malattia durante trattamento medico

Normalizzazione della cortisolemia.

Bibliografia

Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006, 367: 1605-17

Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5593-602

2.a.4. Inappropriata secrezione di TSH

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

Raro

<1% dei tumori ipofisari funzionanti, << 1% dei casi di ipertiroidismo.

Qualunque età, non preferenza di sesso.

Eziologia

Adenoma ipofisario (**macroadenoma**: 92% spesso invasivo; **microadenoma**: 8%) secernente TSH con caratteristiche variabili di bioattività. La secrezione di TSH può essere almeno parzialmente modulata dagli ormoni tiroidei.

Secrezione mista nel 25%: GH, PRL, gonadotropine.

La diagnosi di sede può essere negativa.

Biochimica

FT₃ e FT₄ elevati con TSH non soppresso (anche a partire da valori inferiori a 1 mU/mL).

Nel 30% dei casi senza pregressa tiroidectomia i valori di TSH possono essere normali, ma inappropriatamente elevati rispetto ai livelli di ormoni tiroidei circolanti.

Nei pazienti con pregressa tiroidectomia o nei casi di minore attività biologica del TSH i valori possono essere molto elevati.

Le caratteristiche biochimiche basali del **TSHoma** sono indistinguibili da quelle della **sindrome da resistenza agli ormoni tiroidei (RTH)**, che si può manifestare clinicamente con un quadro di ipotiroidismo. Quest'ultima è una rara malattia genetica autosomica dominante, causata da mutazione del gene del recettore β per gli ormoni tiroidei. In alcuni casi la risposta all'azione degli ormoni tiroidei è variabile nei diversi tessuti bersaglio: in questi casi può essere presente un quadro di tireotossicosi parziale, che coinvolge cioè solo alcuni tessuti (*vedi diagnosi differenziale*).

Contesto clinico

- Gozzo diffuso (95%)
- Ipertiroidismo franco (50%), lieve o asintomatico
- Frequente pregressa terapia ablativa tiroidea (inappropriata)
- Difetti visivi (40%)
- Disturbi mestruali e galattorrea

Esami ormonali e test dinamici

- FT₃, FT₄, (*cf. a pag. 44*), TSH (*cf. a pag. 45*)
- TRH test (*cf. a pag. 74*)
- Inibizione con T_iTre (*cf. a pag. 73*)
- SHBG (eseguito solo in alcuni laboratori) (*cf. a pag. 141*)

Criteri Diagnostici

- **Ormoni basali**: valori aumentati sia di FT₃ che di FT₄ in presenza di valori non soppressi di TSH, uniti al riscontro di macroadenoma ipofisario sono diagnostici di TSHoma. Al contrario, nei casi con microadenoma bisogna considerare la possibilità di incidentaloma ipofisario. Adenomi ipofisari incidentali possono essere presenti anche nei pazienti con RTH.

☞ L'aumento di una sola frazione degli ormoni tiroidei esclude la diagnosi di TSHoma.

☞ È fondamentale escludere l'effetto della presenza di anticorpi eterofili interferenti con il dosaggio di FT₃ e FT₄ (vedi dosaggio ormoni tiroidei a pag. 129).

- **TRH-test:** il mancato aumento del TSH dopo TRH suggerisce ma non è diagnostico di TSHoma, per la 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%).
- **Inibizione con TiTre:** è il test con il maggiore valore diagnostico, ma è controindicato nell'anziano e nel cardiopatico.
- L'aumento dell'**alfa-subunità** (*) (il cui dosaggio viene effettuato solo in pochi centri di ricerca), e del suo **rapporto molare** con il TSH (**) ha sensibilità del 83% e specificità del 65% per la diagnosi di TSHoma.
- I **marcatori periferici** dell'azione degli ormoni tiroidei (SHBG, osteocalcina, ferritina, ACE: aumento; colesterolo: riduzione) possono essere d'aiuto nella diagnosi differenziale con la RTH soprattutto in corso di test di soppressione con TiTre.
- Nei casi senza evidenza di adenoma ipofisario, va ipotizzata la presenza di RTH (spesso familiare), che deve essere confermata dal **test genetico** (dosaggio del gene TRβ).
- La somministrazione cronica (per almeno 2 mesi) di **analoghi a lunga durata d'azione della somatostatina** può essere utile nella diagnosi differenziale dei casi problematici (soppressione del TSH nei TSHomi).

(*) frazione comune agli ormoni glicoproteici (TSH, LH, FSH, hCG)

(**) che si ottiene approssimativamente dividendo il valore della alfa-subunità in µg/L per il valore del TSH in mU/L, moltiplicando poi il risultato per 10 (v.n. < 5.7)

La valutazione dell'inappropriata secrezione di TSH è differente a seconda del contesto clinico: presenza di ipertiroidismo clinico oppure paziente con tumore ipofisario (cfr. flow-chart a pag. 146).

Criteri di guarigione del TSHoma

- a. **Remissione nella fase post-adenomectomia ipofisaria** (5-15 giorni): valori di FT₃, FT₄ e TSH inferiori ai livelli minimi di riferimento; nel periodo successivo ripristino di valori normali di FT₃, FT₄ e TSH. Persistenza di TSH soppresso per periodi variabili.
- b. **Persistenza di malattia:** persistenza di livelli di TSH inappropriati rispetto ai valori elevati di FT₃ ed FT₄.

Bibliografia

Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *Endocr Rev* 1996, 17: 610-38

Valdes Socin H, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003, 148: 433-42

2.a.5. Ipopituitarismo

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

300-455/milione - 12-42/milione/anno

Eziologia

- Lesioni espansive SNC
 - adenomi ipofisari (**macroadenomi non secernenti**: effetto massa sulle tropine ipofisarie, talvolta reversibile dopo la rimozione della lesione; **secernenti**: effetto massa nei macroadenomi, effetto funzionale nei microadenomi)
 - lesioni ipotalamiche tumorali (craniofaringioma, disgerminoma, linfoma) o cerebrali
 - lesioni ipotalamiche granulomatose (istiocitosi X, sarcoidosi, TBC, malattia di Wegener)
 - apoplezia ipofisaria
 - cisti della tasca di Rathke
 - ipofisite
 - metastasi cerebrali
- Chirurgia ipofisaria/neurochirurgia
- Radioterapia
 - ipofisaria
 - ipotalamica
 - carcinoma nasofaringeo
- Trauma cranico (ipopituitarismo transitorio, permanente)/Emorragia subaracnoidea
- Malattie genetiche (mutazione di **Prop-1**: GH, PRL, TSH, LH, FSH; **Pit-1**: GH, PRL, TSH; altre)
- Idiopatica (processo autoimmune)
- Post-partum (sindrome di Sheehan)
- “Empty sella”
- Encefalopatia ischemica

Le cause eziologiche precedenti coinvolgono solitamente più di una tropina ipofisaria (determinando ipopituitarismo). Esistono rare **forme genetiche isolate** a carico di ogni tropina, che determinano ipopituitarismo selettivo. La più frequente interessa le gonadotropine e si manifesta con deficit di sviluppo puberale (amenorrea primaria nella femmina). Le cause più frequenti di questo ipogonadismo ipogonadotropo (caratterizzato da bassi livelli di LH, FSH e steroidi sessuali) dipendono da assenza funzionale della secrezione di GnRH da parte dei neuroni ipotalamici (p.e. s. di Kallmann associata ad anosmia) o da un difetto della sua azione per mutazione del suo recettore ipofisario.

La condizione di ipogonadismo ipogonadotropo nella femmina può essere anche di tipo funzionale: psicogena (anoressia nervosa, depressione, stress) e/o nutrizionale/dismetabolica (calo ponderale, malnutrizione, malassorbimento, esercizio fisico prolungato).

Biochimica

Deficit della produzione di ormoni ipofisari: singolo (**selettivo/isolato**), più (**multiplo**) o tutti (**panipopituitarismo**), che si manifesta con la carenza di uno o più ormoni delle rispettive ghiandole bersaglio.

Panipopituitarismo può essere associato a diabete insipido, soprattutto nei casi ad eziologia ipotalamica o post-chirurgica

Contesto clinico

Difficile da diagnosticare in assenza di lesione espansiva ipotalamo-ipofisaria già nota

- Astenia
- Deficit della funzione sessuale (amenorrea; calo della potenza/desiderio sessuale)
- Cefalea
- Difetti visivi e/o campimetrici
- Possibile associazione con diabete insipido

Esami ormonali e test dinamici**Valutazione basale:**

- FT₄ (cfr. a pag. 44), TSH (cfr. a pag. 45)
- Cortisolo plasmatico (o CLU, cfr. a pag. 42)
- Ormoni sessuali:
 - **Femmina:** solo se amenorrea: LH, FSH (cfr. a pag. 46), 17 β-estradiolo* (cfr. a pag. 48)
 - **Maschio:** LH°, FSH°, testosterone (cfr. a pag. 47)
- PRL (cfr. a pag. 41) (per diagnosticare la natura secretoria di un espanso sellare, cfr. *Iperprolattinemia patologica* a pag. 15)
 - * opzionale
 - ° opzionali per la diagnosi di ipogonadismo centrale in presenza di valori sicuramente patologici di testosterone

Valutazione dinamica:

- funzione ipofiso-surrenalica (vedi sotto)
- secrezione di GH (vedi sotto)

Esami strumentali

- RMN
- Visita oculistica (fundus, acuità visiva, campimetria)

Criteri Diagnostici**Ipotiroidismo centrale:**

- FT₄ ridotta o nella fascia inferiore del range di normalità (rispetto ad un precedente valore più elevato)
- TSH spesso normale, anche inferiore al valore di riferimento (tra 0.1 mU/L e il valore minimo di normalità) o superiore (fino a 8-10 mU/L).
- ☞ Valori di TSH < 0.1 mU/L si osservano solo dopo intervento neurochirurgico o durante terapia sostitutiva con L-tiroxina.

Iposurrenalismo centrale:

- valori ridotti di CLU (valore diagnostico limitato)
- valori ridotti di cortisolemia (< 3 µg/dL)
- ☞ Nei casi di **cortisolemia fra 3 e 18 µg/dL** (zona grigia): **valutazione dinamica** (ITT (cfr. a pag. 70), ACTH test 1 µg (cfr. a pag. 54).
Data la bassa sensibilità dei test dinamici disponibili, valutazione solo quando cortisolemia ore 8 < 10 µg/dL.
- ☞ Il dosaggio dell'ACTH è inutile data la bassa sensibilità del metodo.

Ipogonadismo centrale:

- femmina: valori non dosabili o ridotti (frequentemente FSH>LH, cosiddetto assetto ipotalamico) o normali di gonadotropine, associati a livelli di $17\beta\text{-E}_2$ tipici della fase follicolare precoce;
 - maschio: valori ridotti di testosterone associati a livelli normali o ridotti (frequentemente FSH>LH) o indosabili di gonadotropine.
- ☞ FSH elevato associato a testosterone normale suggestivo di gonadotropinoma. Considera anche il danno primitivo della linea germinale.

Deficit di GH:

- questo deficit non può essere diagnosticato con un dosaggio singolo di GH (i cui livelli sono indosabili per la maggior parte delle 24 ore (cfr. a pag. 39), ma solo mediante **test dinamici**;
 - un valore di IGF-I (cfr. a pag. 40) inferiore alla norma riveste significato di alta probabilità di deficit secretorio di GH solo in presenza di molteplici altri difetti ipofisari;
- ☞ un valore di IGF-I inferiore alla norma in presenza di residua funzione ipofisaria normale non riveste di per sé nessun significato di deficit secretorio di GH, specialmente nei pazienti più anziani, e richiede test dinamico specifico (cfr. test Arginina + GHRH a pag. 56).

Prolattinemia:

- il riscontro di iperprolattinemia lieve suggerisce deafferentazione ipotalamo-ipofisaria; quando molto elevata indica la produzione patologica dell'ormone da parte della lesione espansiva (cfr. Iperprolattinemia a pag. 15).

☞ Lo studio delle riserve secretorie ipofisarie mediante la somministrazione dei releasing-hormones, da soli o in associazione fra loro, non permette di distinguere la sede (ipofisaria/ipotalamica) del processo patologico, **può essere pericoloso** e non deve essere praticato in ambito clinico.

Bibliografia

- Lamberts SW, de Herder WW, van der Lely AJ. Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998, 352: 127-34
- Growth Hormone Research Society Scientific Committee Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 382-95
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:1621-34
- Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003, 139: 194-204
- Thaler LM, Blevins LS Jr. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 2726-9
- Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, et al. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 2105-11
- Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, et al. Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 4986-92

2.a.6. Diabete insipido centrale (DIC)

(per il quadro nel bambino *cf. a pag. 32*)

Dati Clinici

Eziologia

- Idiopatico (processo autoimmune nel 30-50%)
- Trauma cranico
- Chirurgia ipofisaria/neurochirurgia
- Tumori primitivi ipotalamici (craniofaringiomi, disgerminomi) o metastatici alla regione ipotalamo-ipofisaria (microcitomi polmonari, leucemie, linfomi, carcinomi mammari)
- Malattie granulomatose con localizzazione ipotalamica (istiocitosi X, sarcoidosi, TBC, ipofisite, malattia di Wegener)
- Encefalopatia ischemica
- Genetica

Biochimica

- Deficit della produzione di ADH
- Sodiemia normale-alta (142 ÷ 150 mEq/L)
- Urine diluite (peso specifico e sodiuria bassi)

Contesto clinico

- Insorgenza rapida
- Diuresi delle 24 ore > 3 litri
- Urine ipotoniche
- Possibile associazione con altri deficit della funzione ipofisaria e/o visivi

Esami ormonali e test dinamici

- diuresi delle 24 ore e determinazione peso specifico/osmolarità (*cf. a pag. 49*)
- restrizione idrica (*cf. test dell'assetamento prolungato a pag. 57*)
- funzione ipofisaria (FT₄ (*cf. a pag. 44*), cortisolo (*cf. a pag. 42*), PRL (*cf. a pag. 41*), ormoni sessuali (*cf. a pag. 48 e a pag. 47*)

☞ Il dosaggio di ADH (praticato solo in alcuni laboratori di ricerca) non riveste utilità pratica

Esami strumentali

RMN: caratteristica mancata visualizzazione della neuroipofisi

Criteri Diagnostici

Valutazione del contesto clinico.

L'assetamento prolungato aumenta l'osmolarità plasmatica, mentre quella urinaria rimane invariata o si modifica solo parzialmente (nelle forme di DIC parziale).

☞ Considera la possibilità di **diabete insipido nefrogenico acquisito** (poliuria per resistenza all'effetto dell'ADH a livello del tubulo collettore renale) nei casi di intossicazione da litio, ipercalcemia, ipopotassiemia.

Bibliografia

Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000, 343: 998-1007

De Bellis A, Colao A, Bizzarro A, et al. Longitudinal study of vasopressin-cell antibodies and of hypothalamic-pituitary region on magnetic resonance imaging in patients with autoimmune and idiopathic complete central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 3825-9

Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, et al. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005, 18: 631-45

2.b. La patologia ipotalamo-ipofisaria in età pediatrica

2.b.1. Pubertà precoce

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

Prevalenza nella popolazione generale 0.2-0.6%, con rapporto F/M 4-20:1

Eziologia

- Pubertà precoce vera o centrale isosessuale (gonadotropino-dipendente) (*argomento di questo capitolo*) 50% dei casi
 - ◆ Idiopatica (nel 97% delle femmine e nello 0% dei maschi)
 - ◆ Tumori del SNC (amartomi del tuber cinereum, astrocitomi, ependimomi, pinealomi)
 - ◆ Alterazioni del SNC
 - congenite: neurofibromatosi, idrocefalo
 - acquisite: malattie infiammatorie, traumi
 - ◆ Secondaria ad esposizione prolungata a steroidi sessuali (s. adrenogenitale mal controllata, s. di McCune-Albright)
 - ◆ Ipotiroidismo primario
 - ◆ Pregressa irradiazione del SNC
- Pseudopubertà precoce (GnRH e gonadotropino-indipendente) isosessuale e contrasessuale
 - ◆ Nel sesso femminile
 - Cisti e tumori ovarici
 - ◆ Nel sesso maschile
 - Leydigoma
 - Tumore hCG-secernente delle cellule germinali (gonadi, epifisi, fegato, retroperitoneo, mediastino)
 - Testotossicosi (mutazione congenita attivante del recettore per LH)
 - ◆ In entrambi i sessi
 - Sindrome adrenogenitale
 - Tumori surrenalici androgeno- o estrogeno-secernenti
 - S. di McCune-Albright
 - Estrogeni esogeni
- Precocità sessuale incompleta (variante della pubertà normale con sviluppo dei caratteri sessuali secondari)
 - ◆ Telarca prematuro
 - ◆ Adrenarca prematuro

Biochimica

- Valori plasmatici di estrogeni (*cf. a pag. 48*) o testosterone (*cf. a pag. 47*) sopra ai limiti di riferimento per la fase prepuberale
- Livelli di LH (*cf. a pag. 46*) dopo stimolo con GnRH superiori a 5-10 U/L.
Nell'attuale assenza della disponibilità commerciale di GnRH naturale, si deve ricorrere al GnRH agonista Buserelin (*cf. a pag. 65*).

Contesto clinico

- comparsa (prima degli 8 anni nella femmina e dei 9 anni nel maschio, pari a 2.5-3 DS rispetto all'età di comparsa normale) e successiva armonica maturazione dei caratteri sessuali secondari (la valutazione si avvale delle tavole di Tanner):
 - ◆ nella femmina sviluppo mammario (nella valutazione dello sviluppo mammario, telarca, va posta particolare attenzione ai segni di estrogenizzazione, quali l'iperpigmentazione dell'areola);
 - ◆ nel maschio aumento del volume testicolare (limite minimo 4 mL);
 - ◆ comparsa di peluria pubica (pubarca);
- aumento della velocità di crescita;
- accelerazione della maturazione ossea.

Esami ormonali e test dinamici

- nella femmina aumento di 17-beta-estradiolo (*cf.* a pag. 48): cut-off 13.6 pg/mL;
- nel maschio aumento di testosterone (*cf.* a pag. 47): cut-off >19 ng/dL.

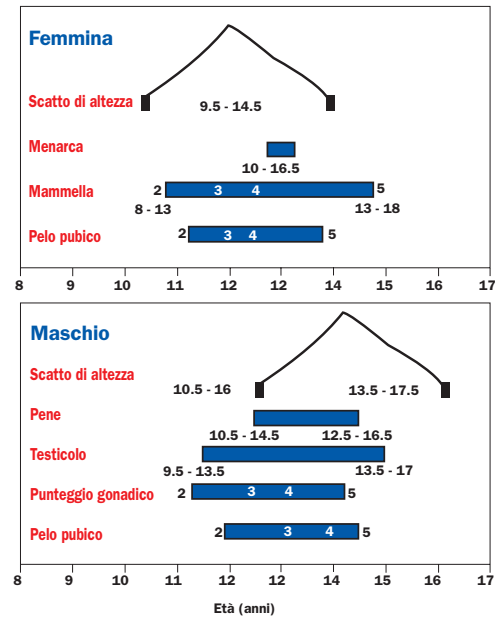


Fig 1. Sequenza degli eventi puberali.

Nelle femmine il primo segno puberale è il telarca, che compare all'età media di circa 11 anni, seguito da pubarca e menarca. Nel maschio il primo segno è l'ingrandimento testicolare, che compare intorno agli 11.5 anni, seguito da crescita peniena e dei peli pubici.

☞ Esiste però un "overlap" che non permette di porre diagnosi solo sulla base di tale parametri.

- DHEA-S
- b-hCG, CEA, alfa-fetoproteina.
- Livelli basali di FSH ed LH (*cf.* a pag. 46) (i livelli basali di FSH ed LH stratificati per sesso e stadio puberale mostrano una certa sovrapposizione per gli stadi puberali Tanner 1 e 2): cut-off LH > 0.6 UI/L (>95° centile della popolazione prepubere)
- test di stimolo GnRH agonista per FSH ed LH: *cf.* a pag. 65
- Nel caso in cui i livelli di FSH dopo stimolo con GnRH non consentissero una chiara distinzione, è indicativo il livello di picco di LH dosato con metodi di nuova generazione (Chemiluminescenza, ICMA) superiore a 5-6.9 U/L nella femmina e >9.6 U/L nel maschio.

Esami strumentali

- Radiografia polso e mano sinistra per determinazione dell'età ossea (metodi consigliati Greulich & Pyle e Tanner TW2)
- Ecografia pelvica per studio volumetrico di utero ed ovaie
 - ◆ diametro longitudinale dell'utero: bambina prepubere 26-34 mm; pubertà precoce >34 mm;
 - ◆ rapporto corpo/collo dell'utero: bambina prepubere 1/3-1/2; pubertà precoce 1/1-2/1;
 - ◆ volume ovarico: bambina prepubere <3 mL; pubertà precoce >3 mL;
 - ◆ numero follicoli ovarici: bambina prepubere <4; pubertà precoce multifollicolare;
 - ◆ volume dei follicoli: bambina prepubere fino a 9 mm; pubertà precoce >9 mm o follicoli cistici.
- RMN della zona ipotalamo ipofisaria con m.d.c. paramagnetico.

Criteria Diagnostici

	STEROIDI		LH, FSH		ALTRO
	gonadici	surrenali	basali	dopo GnRH	
PUBERTÀ PRECOCE VERA (centrale)					
	Aumentati (testosterone o estrogeni)	Normali per l'età	Aumentati	risposta LH>FSH	
PSEUDOPUBERTÀ					
Germinoma hCG-secerne	Aumentato testosterone	Normali per l'età	Diminuiti hCG aumentato	risposta FSH>LH	Marcatori tumorali
Autonomia gonadica	Aumentati (testosterone o estrogeni)	Normali per l'età	Diminuiti	risposta FSH>LH	
Patologia surrenalica	Prepuberali	Aumentati. Non sopprimibili (tumori). Aumento precursori (s.adrenogenitale)	Diminuiti	risposta FSH>LH	Valutare cortisolo
PRECOCITÀ INCOMPLETA					
Telarca prematuro	Prepuberale	Normali per l'età	Prepuberali	risposta FSH>LH	
Adrenarca prematuro	Prepuberali	Aumentati per l'età con risposta ad ACTH	Prepuberali	risposta FSH>LH	

Bibliografia

- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969, 44: 291-303.
- Styne DM. New aspects in the diagnosis and treatment of pubertal disorders. *Pediatr Clin North Am* 1997 44: 505-29.
- Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Pediatrics* 1999 104: 936-41.
- Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999 84: 411-4.
- Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86: 2364-8.

2.b.2. Diabete insipido infantile

(per il quadro nell'adulto *cf.* a pag. 26)

Dati Clinici

Eziologia

- Idiopatico (nel 30-50%)
- Tumori primitivi ipotalamici (craniofaringiomi, disgerminomi) e post-chirurgia nel 20-25%
- Autoimmune
- Trauma cranico
- Malattie granulomatose con localizzazione ipotalamica (istiocitosi X)
- Genetica
 - ◆ Forme familiari autosomiche dominanti
 - ◆ Forme familiari recessive legate al cromosoma X

Biochimica

- Deficit della produzione di ADH da distruzione o degenerazione dei neuroni (nucleo supraottico e paraventricolare)
- Ipoosmolarità urinaria (<300 mOsm/L) (*cf.* a pag. 49)
- Iperosmolarità plasmatica (>300 mOsm/L)

Contesto clinico

- Poliuria (in relazione all'età del bambino, può essere considerata patologica se > 2000 ml/m²/die)
- Polidipsia (in relazione all'età del bambino, può essere considerata patologica se > 2000 ml/m²/die)
- Peso specifico urinario basso (poco superiore a 1000)
- Possibile associazione con malattie sistemiche o/e anomalie della funzione visiva o ipofisaria

Esami ormonali e test dinamici

- Esame urine per valutazione glicosuria (diagnosi differenziale con diabete mellito), peso specifico ed osmolarità
- Osmolarità plasmatica
- Bilancio idrico delle 24 ore (nei bambini con fisiologica incontinenza urinaria è necessario valutare il peso del pannolino per calcolare i liquidi emessi o nei casi dubbi è necessario il cateterismo vescicale per 24 ore)
- Valutazione della funzione ipofisaria (FT₄, cortisolo, PRL, IGF-I) (*cf.* a pag. 44, 42, 41, 40)
- Valutazione plasmatica di β-hCG e α-fetoproteina
- Valutazione liquorale di β-hCG (nel dubbio di germinoma)
- Se nell'ambito di un appropriato contesto clinico il rapporto osmolarità urinaria/osmolarità plasmatica è compreso fra 1 e 1.4, è necessario il test della restrizione idrica (nel bambino con fisiologica incontinenza urinaria è necessario il cateterismo vescicale) (*cf.* a pag. 57): nel soggetto normale i valori di osmolarità urinaria al termine del test devono essere superiori a 600 mOsm/L e quelli plasmatici inferiori a 300 mOsm/L. Se la somministrazione finale di DDAVP non determina contrazione della diuresi (e non aumenta l'osmolarità urinaria) si pone diagnosi di diabete insipido nefrogenico.

☞ La negatività del test della restrizione idrica non esclude la necessità di effettuare la

RMN cerebrale.

- Nella prima infanzia, nel sospetto di diabete insipido nefrogenico ereditario non si esegue il test dell'assetamento, ma si valutano gli effetti sull'osmolarità urinaria della somministrazione di desmopressina.

Esami strumentali

- RMN della zona ipotalamo ipofisaria con m.d.c. paramagnetico: caratteristica mancata visualizzazione della neuroipofisi.

☞ La RMN anche in assenza del segnale tipico della neuroipofisi deve essere ripetuta nel tempo (alcuni germinomi si evidenziano nel tempo)

Criteria Diagnostici

Epoca di comparsa: 1° settimana di vita diabete nefrogenico; primi anni di vita diabete centrale familiare; dopo i 5 anni forme neoplastiche.

Sintomi da lesione del SNC (cefalea, disturbi visivi).

L'assetamento prolungato aumenta l'osmolarità plasmatica, mentre quella urinaria rimane invariata o si modifica solo parzialmente (nelle forme di DIC parziale).

Comparsa successiva di altri segni di carenza degli ormoni dell'ipofisi anteriore.

Bibliografia

Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000, 343: 998-1007.

2.b.3. Ipostaturismo GH/IGF-I correlato

Classificazione degli ipostaturismi

(*cf.* anche flow-chart a pag. 147)

Le iposomie possono dipendere da malattie endocrine ed extraendocrine.

- **malattie endocrine:**
 - ◆ disordini dell'asse GH/IGF-I (oggetto di questo capitolo);
 - ◆ disordini del metabolismo calcio-fosforico: rachitismo, pseudoipoparatiroidismo;
 - ◆ ipotiroidismo;
 - ◆ **ipercortisolismo** (*cf.* a pag. 17);
- **malattie extra-endocrine:**
 - ◆ cromosomiche: s. di **Turner**, s. di **Down**;
 - ◆ scheletriche e dismorfiche: osteocondrodistrofie, acondroplasia, ecc.;
 - ◆ sindromi complesse: s. di **Silver-Russel**, s. di **Prader-Willi**, **tesaurismi**, ecc.;
 - ◆ sistemiche e croniche: cardiopatie, nefropatie, pneumopatie, epatopatie, emopatie, neoplasie, infettive (TBC, AIDS), gastroenteriche (malattia infiammatoria intestinale), malnutrizione, malassorbimento (**celiachia**), acidosi metabolica, immunodeficienze, fibrosi cistica;

Considera poi anche:

- la **bassa statura familiare**: il bambino raggiunge il suo bersaglio genetico (dipendente dalla statura dei genitori);
- il **ritardo costituzionale di crescita**: ritardo dell'età ossea e staturale rispetto alla cronologica, con raggiungimento ritardato di altezza normale;
- gli stati di **deprivazione psico-sociale**, che determinano deficit di crescita la cui normalità viene ripristinata al venir meno delle cause scatenanti;
- pubertà precoce (*cf.* a pag. 29) e sindromi adrenogenitali, con iniziale crescita staturale accelerata, ma precoce saldatura delle epifisi e altezza definitiva inferiore al bersaglio genetico.

Dati Clinici

Prevalenza/Incidenza

1/4000-1/10000 nati vivi/anno

Eziologia

- congeniti (deficit di GH; insensibilità al GH):
 - ◆ da distress neonatale;
 - ◆ da mutazione genetica: gene per il GH, per il recettore del GHRH, per il recettore del GH (s. di Laron), delezione o mutazioni del gene dell'IGF-I, geni per fattori di trascrizione che regolano l'embriogenesi ipofisaria (Hesx 1, Prop 1 e Pit 1), gene SHOX;
 - ◆ malformazioni della linea mediana con compromissione della zona ipotalamo-ipofisaria;
- acquisiti:
 - ◆ tumori ipotalamo-ipofisari;
 - ◆ istiocitosi X;
 - ◆ malattie infiammatorie del SNC;
 - ◆ idrocefalia;
 - ◆ traumi cranici;
 - ◆ anomalie vascolari.

Biochimica

I livelli di IGF-I (*cf. a pag. 40*) sono sempre **ridotti** rispetto agli standard per l'età **cronologica** e l'età **ossea del paziente** (valori da considerare nei laboratori di riferimento).

Ridotta concentrazione del **GH** (*cf. a pag. 39*) (tranne che nei casi dipendenti da difetto genetico del recettore del GH o del gene per IGF-I o suo recettore):

- sia spontanea che indotta dagli stimoli secretagoghi (*vedi sotto*) nei deficit ipofisari di GH;
- ridotta secrezione spontanea con normale secrezione dopo test di stimolo nei difetti di secrezione neuroendocrina.

Contesto clinico

Deficit di GH congeniti:

- bassa statura (< - 2 DS rispetto a sesso ed età)
- rallentamento della velocità di crescita staturale (< 4-5 cm/anno nei prepuberi)
- micropene nel maschio
- facies con naso insellato e bozze frontali prominenti (aspetto da bambola)
- ipoglicemia neonatale
- età ossea ritardata
- aumento massa grassa rispetto alla massa magra
- labio-palatoschisi
- incisivo unico
- displasia setto-ottica

Deficit di GH acquisiti

- rallentamento della velocità di crescita (inferiore al 25° centile per 12 mesi o inferiore al 10° centile per 6 mesi)
- cefalea (neoplasie della zona ipotalamo-ipofisaria)
- lesioni cutanee (istiocitosi)
- diabete insipido (istiocitosi)
- aumento della circonferenza cranica rispetto all'altezza (idrocefalia)
- angiomi cutanei del volto (s. di Sturge-Weber)

Esami ormonali e test dinamici

- IGF-I basale (*cf. a pag. 40*)

☞ **Il riscontro di un valore normale di IGF-I esclude la presenza di GHD.**

Al contrario, un suo valore ridotto può dipendere da un difetto dell'asse GH/IGF-I o da altre cause (disturbi dell'alimentazione, ecc.) (*cf. a pag. 40*).

- **secrezione di GH:** essendo pulsatile (*cf. a pag. 39*), una **singola determinazione** di questo ormone **non è utile** per porre diagnosi di GHD. Questo ha portato all'impiego di test provocativi che prevedono l'impiego di farmaci. L'impiego di tali test, anche se utilizzati quotidianamente, è ampiamente criticato, in quanto questi test non sono fisiologici, non sono ripetibili, utilizzano cut-off arbitrari, sono dipendenti dall'età e dalla maturazione dell'assetto gonadico e vengono valutati con dosaggi il cui potere discriminatorio è molto variabile. **Tuttavia l'impiego di questi test è il sistema più utilizzato per porre diagnosi di GHD.** Tra i molteplici che vengono utilizzati, verranno riportati quelli di più largo impiego. È stato suggerito che le concentrazioni integrate di GH in 12/24 ore possano essere più indicative della normalità o meno di tale secrezione. Essendo però tali test non pratici e costosi per lo screening del GHD, non vengono comunemente impiegati.

- ◆ Clonidina: *cfr. a pag. 61.*
- ◆ Arginina: *cfr. a pag. 55.*
- ◆ ITT: *cfr. a pag. 70.*
- ◆ Test Arginina+GHRH: *cfr. a pag. 56.*
- ◆ Test per secrezione spontanea del GH (*cfr. a pag. 51*), ma con prelievi ogni 20' o 30' durante 24 o 12 ore (valutazione della secrezione integrata); valori di riferimento sono calcolabili superiori a 3.3 ng/mL. Viene riservato a quei pochi casi che si accompagnano a valori ridotti di IGF-I in presenza di risposta normale ai test di stimolo (disfunzione neurosecretoria).

È stato suggerito che in fase prepuberale nei casi dubbi, i test di stimolo possano essere **ripetuti** dopo attivazione puberale (cosiddetto “**Priming**”):

- ◆ nelle femmine prima dei 10 anni con etinilestradiolo 0.01 µg/die per 10 gg;
- ◆ nel maschio prima degli 11 anni con testosterone depot 100 mg 1 fl im 5-7 gg prima di eseguire i test.

Esami strumentali

- Radiografia polso e mano sinistra per determinazione dell'età ossea (metodi consigliati Greulich & Pyle e Tanner TW2)
- RMN della zona ipotalamo ipofisaria con m.d.c. paramagnetico.

Criteri Diagnostici

La diagnosi di GHD si pone in presenza di appropriato contesto clinico (altezza e velocità di crescita ridotte), riduzione di IGF-I, valori di GH < 10 µg/L dopo 2 stimoli secretagoghi.

Allorché è presente GHD, RMN sellare e valutazione della secrezione ipofisaria anteriore (FT₄, cortisolemia, PRL). Considera la presenza di diabete insipido.

La nota ministeriale 39 prevede la prescrivibilità (e rimborsabilità) del trattamento sostitutivo con GH se il picco dopo test di stimolo semplice (clonidina, arginina, ITT) è < 10 µg/L oppure è < 20 µg/L dopo test combinato (GHRH + arginina).

La diagnosi di resistenza al GH viene posta nei casi di IGF-I ridotta e di valori elevati di GH (in assenza di malnutrizione ed epatopatia).

Bibliografia

- Mullis PE. *Genetic control of growth. Eur J Endocrinol* 2005 152: 11-31.
- Gandrud LM, Wilson DM. *Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? Growth Horm IGF Res* 2004 14: 185-94.
- Lee MM. *Clinical practice. Idiopathic short stature. N Engl J Med* 2006 354: 2576-82.
- Dattani M, Preece M. *Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. Lancet* 2004 363: 1977-87.
- Loche S, Bizzarri C, Maghnie M et al. *Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. J Pediatr* 2002 140: 445-9.
- Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, et al. *Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. J Clin Endocrinol Metab* 1996 81: 3323-7.
- Rosenfeld R, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, et al. *Diagnostic Controversy: The Diagnosis of Childhood Growth Hormone Deficiency Revisited. J Clin Endocrinol Metab* 1995 80: 1532-40.