

## INQUADRAMENTO ENDOCRINOLOGICO DEL BAMBINO CON BASSA STATURA

### INTRODUZIONE

La diagnosi di deficit di GH (GHD) in età pediatrica rappresenta un **processo decisionale complesso**, richiedendo plurime valutazioni:

- clinico-auxologiche: la bassa statura, le misurazioni antropometriche corrette;
- ormonali: i test di stimolo e il dosaggio di IGF-I;
- radiologiche: la radiografia della mano sinistra.

In un bambino con scarso accrescimento staturponderale e accertamenti auxologici suggestivi per GHD, la **valutazione** basale (dosaggio per IGF-I) e dinamica (test di stimolo) **dell'asse somatotropo** è indicata **dopo l'esclusione di tutte le altre cause endocrine e soprattutto non endocrine** (basse stature familiari, costituzionali, ritardi di sviluppo puberale, ritardo intrauterino dell'accrescimento, sindromi dismorfiche, displasie scheletriche, patologie croniche dell'età pediatrica, malassorbimento intestinale, denutrizione) **di bassa statura**:

- sono richiesti **due test di stimolo** (in sequenza o in 2 giorni separati) nei pazienti con deficit isolato di GH (IGHD);
- **un solo test** può considerato **sufficiente in** coloro con:
  - storia di patologia organica del sistema nervoso centrale (SNC)
  - irradiazione cerebrale per patologie neoplastiche ematologiche
  - multipli deficit ipofisari (MPHD)
  - deficit di origine genetica.

Una ridotta risposta ai test di stimolo sarà indicativa di deficit classico di GH (a patogenesi ipofisaria), solitamente associato a bassi livelli di IGF-I.

Si deve però evidenziare che non infrequentemente nella pratica clinica è possibile identificare pazienti con caratteristiche cliniche e auxologiche suggestive per sospetto deficit di GH, che hanno ridotti livelli di IGF-I, ma normali risposte ai test di stimolo per la secrezione somatotropa. Questi pazienti presentano solitamente una ridotta secrezione spontanea di GH, se sottoposti alla valutazione della **secrezione spontanea somatotropa delle 12 ore notturne**. Tale test fisiologico di secrezione spontanea può essere utile nel processo diagnostico della bassa statura, ma la sua valutazione non è considerata obbligatoria e la recente revisione della Nota 39 ([GU n. 286 del 9/12/2009](#)) ne ha escluso l'utilizzo. Inoltre, molti lavori della letteratura scientifica ne criticano l'affidabilità, il valore diagnostico e la reale capacità di evidenziare soggetti con patologia dell'asse GH/IGF-I. Il quadro clinico così descritto si definisce come **Neurosecretory Dysfunction** (GHNSD) e, dopo l'esclusione di disordini sistemici che possono indurre alterazioni dell'asse GH-IGF-I, i bambini con tale quadro clinico-ormonale possono essere sottoposti al trattamento sostitutivo con ormone della crescita ricombinante (rhGH) solo dopo l'autorizzazione delle commissioni regionali preposte alla sorveglianza dei pazienti in trattamento con rhGH. Questo rilievo implica che, **in bambini con quadro clinico suggestivo per bassa statura, la normale risposta ai test di stimolo non esclude del tutto deficit parziali di GH meritevoli di ulteriori indagini e se indicato, e autorizzato, di terapia sostitutiva** (Nota 39, GU n. 286 del 9/12/2009).

## TEST DINAMICI PROVOCATIVI

### Considerazioni generali

L'approccio endocrinologico principale al bambino con bassa statura si basa sulla risposta del GH ai test di stimolo, in quanto la secrezione di GH è pulsatile ed episodica e il riscontro in un prelievo basale di un valore ormonale approssimato allo zero non è diagnostico, in quanto evidenziabile anche nel soggetto normale. Per tale ragione, al fine di valutare la secrezione di GH sono stati impiegati test di stimolo utilizzando diversi farmaci somministrati da soli o in associazione.

### I principali test di stimolo per la secrezione somatotropa

#### **Ipoglicemia Insulinica (ITT, Insulin Tolerance Test)**

**Meccanismo:** l'ipoglicemia stimola la secrezione di GH attraverso molteplici meccanismi a livello del SNC, rappresentanti la risposta neuroendocrina ipotalamica a condizioni particolarmente stressanti (associata ad attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene). La risposta di GH allo stimolo ipoglicemico dipende da un'iperattivazione dei neuroni GHRH-secernti e da una concomitante riduzione del tono dei neuroni somatostatina (SS)-secernti, associata ad un aumento di rilascio di catecolamine secondario ad attivazione  $\alpha$ -adrenergica.

**Esecuzione:** 0.05-0.15 IU/kg di peso corporeo di insulina rapida ev che deve provocare discesa di glicemia al di sotto di 40 mg/dL.

#### **Variabilità:**

- età: sì (risposta maggiore nell'età pediatrico-adolescenziale e minore nel soggetto adulto e anziano);
- sesso: no;
- obesità: risposta ridotta, come tutti i test di stimolo della secrezione somatotropa;
- performance: scarsa riproducibilità intra- ed inter-individuale, che ne indica la scarsa specificità.

**Controindicazioni:** pazienti con patologie cardio- e cerebro-vascolari per la possibile insorgenza di effetti collaterali ipoglicemia-indotti.

#### **Arginina**

**Meccanismo:** non è ancora del tutto compreso. Agisce, verosimilmente, a livello centrale attraverso l'inibizione della SS ipotalamica, sebbene tali evidenze siano basate solo su dati indiretti.

**Esecuzione:** 0.5 g/kg, fino ad un massimo di 30 g, infusi ev in 30 minuti.

#### **Variabilità:**

- età: no;
- sesso: risposta più marcata nel sesso femminile in seguito all'influenza positiva degli estrogeni;
- obesità: risposta ridotta;
- performance: la risposta del GH all'arginina in età pediatrica è simile a quella dell'ITT. Una scarsa riproducibilità intra-individuale, ne limita l'utilizzo diagnostico in ogni epoca della vita e soprattutto nel paziente adulto.

**Effetti collaterali:** può indurre vomito quando somministrata in quantità eccessive e troppo rapidamente.

### **Glucagone**

La somministrazione intramuscolare e sottocutanea, ma non quella endovenosa, di glucagone è seguita da un chiaro e netto incremento della secrezione somatotropa (associata a aumento della secrezione di ACTH e cortisolo).

**Meccanismo:** non è completamente conosciuto e si ipotizza sia collegato a effetti stimolatori di frammenti di degradazione della proteina con meccanismi simili a quelli dei peptidi di sintesi GH-liberatori.

**Esecuzione:** 1 mg im.

**Variabilità:**

- età e sesso: pochi dati disponibili;
- obesità: risposta ridotta;
- performance: la risposta è simile a quella di ITT e arginina lungo tutto il corso della vita. L'affidabilità diagnostica non è ottimale per una scarsa riproducibilità intra-individuale. Il suo utilizzo nella pratica clinica italiana è scarso sia in età pediatrica sia in età adulta.

**Effetti collaterali:** scarsi (vomito) solo se infuso rapidamente e in sovradosaggio.

### **Clonidina**

**Meccanismo:** è un agonista  $\alpha_2$ -adrenergico che attraverso quei recettori svolge uno stimolo a livello centrale sulla secrezione di GH, verosimilmente tramite la concomitante stimolazione dei neuroni GHRH-secernenti e inibizione di quelli SS-secernenti.

**Esecuzione:** 0.15 mg/m<sup>2</sup> per via orale.

**Variabilità:**

- età e sesso: dati non noti.
- obesità: risposta ridotta;
- performance: rappresenta uno stimolo somatotropo più debole di ITT, arginina e glucagone. La scarsa riproducibilità intra-individuale e gli effetti collaterali, ne limitano fortemente l'uso diagnostico.

**Effetti collaterali:** sonnolenza, ipotensione.

### **Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH)**

**Meccanismo:** è il neuro-ormone ipotalamico stimolante direttamente la proliferazione delle cellule somatotrope, la sintesi e il rilascio di GH attraverso l'attivazione di specifici recettori ipotalamici. La sua interazione con la SS è necessaria per generare la tipica pulsatilità del GH.

**Esecuzione:** 1 µg/kg ev.

**Variabilità:**

- età: la risposta è simile tra bambini pre- e puberi, ma si riduce nell'invecchiamento;
- sesso: l'argomento è ancora dibattuto;
- obesità: risposta ridotta;
- performance: l'effetto GH-liberatore del GHRH somministrato da solo è simile o leggermente superiore a quello dell'ITT. Il GHRH, stimolando la secrezione di GH direttamente a livello delle cellule somatotrope, non è in grado di fornire informazioni circa i meccanismi centrali che controllano la secrezione di ormone somatotropo stesso. L'utilizzo teorico del GHRH come test di stimolo "perfetto" è limitato dalla sua estrema variabilità intra-individuale, che verosimilmente riflette le variazioni del tono somatostatinergetico, rendendolo inefficace e non accurato dal punto di vista diagnostico.

**Effetti collaterali:** transitorio flushing facciale.

### ***GH Secretagoghi (GHS)***

**Meccanismo:** I GHS sintetici e i ligandi naturali dei secretagoghi del GH come il ghrelin, ormone di sintesi e secrezione gastrica, stimolano la secrezione di GH agendo direttamente sia a livello ipofisario sia ipotalamico dove stimolano i neuroni GHRH-secerntenti; inoltre, è nota la loro azione come antagonisti funzionali della SS.

**Esecuzione:** non sono ancora definite dosi standard di GH secretagoghi. Per Hexarelin e GHRP-6 sono riportate dosi di 1 µg/kg ev al tempo 0.

**Variabilità:**

- età: la risposta aumenta in pubertà e decresce nell'anziano;
- sesso: non variazioni;
- obesità: risposta ridotta;
- performance: buona riproducibilità intra-individuale, ma il loro utilizzo in campo diagnostico non riscuote un grande successo per il costo dei peptidi di per sè e per l'assenza di limiti di normalità ben definiti per l'età pediatrica.

**Effetti collaterali:** calore e arrossamento al volto.

### ***Altre sostanze stimolanti la secrezione di GH***

L'acetilcolina gioca un ruolo maggiore nel controllo centrale della secrezione di GH. attraverso la modulazione negativa (inibizione) del rilascio della secrezione di SS. Infatti, un agonista colinergico come la **piridostigmina** (PD), esercita una chiara influenza stimolatoria sulla secrezione di GH, la risposta del GH allo stimolo con PD è simile sia in età pediatrica sia in età adulta, mentre è chiaramente ridotta nel soggetto anziano; essa sembra indipendente dal sesso, mentre è marcatamente ridotta nell'obesità. La somministrazione per via orale di piridostigmina (60 mg po nel bambino e 120 mg po nell'adulto) induce una risposta somatotropa simile a quella della clonidina e più bassa rispetto a quella di ITT, arginina e glucagone. Può indurre effetti collaterali colinergico-mediati. Gli **steroidi gonadici** esercitano un effetto stimolatorio diretto sulla secrezione di GH e pertanto sono stati utilizzati come "sensibilizzatori" (priming) della risposta di GH ai test di stimolo. Il pre-trattamento con androgeni o estrogeni è in grado di incrementare la risposta del GH ai test. Tale metodica, molto utilizzata nel passato, è oggi abbandonata nella pratica clinica, perché non esistono dati sufficientemente validati per continuare a proporre l'uso.

### **Test potenziati**

Il GHRH diventa il test di stimolo più potente, riproducibile, con chiari limiti di normalità e dotato di ottima accuratezza diagnostica quando viene somministrato in combinazione con sostanze potenzianti la sua attività GH-liberatrice e che contrastano il tono inibitorio della SS: propranololo, piridostigmina, arginina, galanina e GHS.

**Meccanismo:** La combinazione del GHRH con tali sostanze esplora completamente la riserva ipofisaria di GH, dimostrando anche l'integrità o meno del controllo ipotalamico della secrezione somatotropa.

**Esecuzione:** per la diagnosi di GHD sono stati proposti come test di stimolo massimali, GHRH 1 µg/kg ev al tempo 0 associato a:

- piridostigmina (PD, 60 mg po in età pediatrica, al tempo - 60 min);
- arginina (ARG, 0.5 g/kg ev, infusi da 0 a +30 min);
- GHRP-6 (1 µg/kg ev al tempo 0).

### **Variabilità:**

- età: non presenti;
- sesso: no;
- obesità: risposta inversamente associata al valore del BMI del soggetto: maggiore è il BMI, minore il picco di risposta al test;
- performance: i limiti di normalità in età pediatrica a tali test sono stati determinati solo per i test GHRH+PD e GHRH+ARG. La risposta del GH a questi stimoli provocativi mostra ottima riproducibilità intra-individuale nel bambino, così come nell'adulto. Inoltre il test GHRH+ARG si è dimostrato affidabile anche se effettuato con una procedura abbreviata (determinazione di GH solo ai tempi +30, +45, +60 minuti dalla somministrazione del bolo di GHRH).

**Effetti collaterali:** poco rilevanti e riconducibili all'iperattivazione colinergica o agli effetti pro-emetici dell'aminoacido.

## **CONCLUSIONI E CONSIDERAZIONI FINALI**

**Il valore diagnostico dei test classici** con insulina, clonidina, glucagone, arginina, è **limitato**. Va infatti rilevato che le risposte picco di GH effettivamente riscontrate nei soggetti normali non sono riproducibili e risultano più basse di 7 e 10 µg/L (convenzionalmente considerati valori minimi normali) rispettivamente in un range di pazienti compreso tra 8.9-27.7% e il 14.9-49.1% dei soggetti normali.

Nei soggetti normali, la risposta di GH ai **test di seconda generazione** con GHRH in associazione con PD o con ARG risulta invece assai più elevata e pertanto questi test permettono di documentare un ampio intervallo di risposte patologiche:

- test GHRH + PD: il picco di GH varia da 19.6 a 106 µg/L (2.5°-97.5° percentile = 22.6-90.0 µg/L);
- test GHRH + ARG: il picco di GH varia da 19.4 a 120.9 µg/L (2.5°-97.5° percentile = 22.4-107.8 µg/L).

Si desume pertanto che con questi test **risposte di GH < 20 µg/L debbono considerarsi sicuramente patologiche**.

## DA RICORDARE

- 1) I test di stimolo provocativi per la secrezione di GH rappresentano lo strumento diagnostico ormonale principale in età pediatrica in grado di fornire informazioni efficaci e sicure circa la funzione dell'asse somatotropo.
- 2) I test di stimolo classici quali ITT, arginina, glucagone e clonidina, sono molto utilizzati nella pratica clinica, ma soffrono di ridotta specificità e pertanto sono da utilizzarsi in coppia al fine di assicurare diagnosi certe, riducendo così il numero di diagnosi falsamente positive.
- 3) Al contrario, i test potenziati (GHRH + PD o ARG o GHS) possono essere utilizzati singolarmente, perchè in grado di valutare la massima capacità secretoria del GH, con ottima specificità e accuratezza diagnostica.

## BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Growth Hormone Research Society (GRS). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* [2000, 85: 3990-3](#).
- Shalet SM, Toogood A, Rahim A, et al. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* [1998, 19: 203-23](#).
- Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E, et al. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine* [2001, 15: 29-38](#).
- 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](#).
- Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* [1998, 19: 717-97](#).
- Aimaretti G, Bellone S, Bellone J, et al. Reduction of the pituitary GH releasable pool in short children with GH neurosecretory dysfunction. *Clin Endocrinol* [2000, 52: 287-93](#).
- Tassoni P, Cacciari E, Cau M, et al. Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children. *J Clin Endocrinol Metab* [1990, 71: 230-4](#).