



NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE



NordiExperience

SHARING KNOWLEDGE
AND PRACTICE

IL GHD NELLA FASE DI TRANSIZIONE UN CASO CLINICO

Marina Passeri
Divisione di Endocrinologia
Ospedale CTO-Roma

ABSTRACT

- ❖ L'età di transizione è definito come il periodo che intercorre tra la fine della pubertà e la maturità psicofisica,
- ❖ In questo periodo, che dura in genere 6 / 7 anni, si ha il completamento dello sviluppo somatico e dello sviluppo psicosociale
- ❖ E' importante quindi che i soggetti con diagnosi di deficit di HGH in età infantile vengano rivalutati dopo il raggiungimento della statura definitiva per stabilire la necessità o meno di proseguire la terapia

Età di transizione ed obiettivi



- **Completamento sviluppo somatico**
(composizione corporea, mineralizzazione ossea)
 - **Completamento sviluppo psico-sociale**
-
- **Rivalutazione eziologica**
 - **Rivalutazione ormonale**

Backroung

Il GH infatti, al di là della sua azione sulle cartilagini di accrescimento è un ormone che agisce

- sulla qualità dell'osso
- sul tessuto adiposo
- sul muscolo (anche cardiaco)
- sulla composizione corporea
- sul metabolismo proteico, lipidico e glucidico
- sulla qualità di vita

PRESENTAZIONE DEL CASO

- ❖ Presentiamo il caso di un ragazzo giunto alla nostra osservazione all'età di 9 anni con una statura di 117cm ((SDS -3) normopeso e prepubere, con un BG di cm 172
- ❖ In anamnesi non era presente alcuna patologia
- ❖ Dopo una valutazione di esami ematochimici ed endocrini basali e l'esclusione del morbo celiaco, vista la statura particolarmente compromessa si procedeva alla diagnostica per deficit di hGH

PRESENTAZIONE DEL CASO

- ❖ Al test di stimolo con Clonidina il GH mostrava un picco di risposta di 4,2 ng/ml (VN<8 ng/ml)
- ❖ Al test di stimolo con arginina il GH mostrava un picco di risposta di 3,5ng/ml (VN<8 ng/ml)
- ❖ I valori dell'IGF1 erano 133ng/ml (VN 130-350ng/ml)
- ❖ La RM ipofisi con mdc, richiesta successivamente, era negativa.

PRESENTAZIONE DEL CASO

- ❖ Si procedeva pertanto alla terapia con rhGH al dosaggio di 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ che veniva protratta con successo fino al raggiungimento della statura definitiva di 173 cm (velocità di crescita $< 0,5$ cm/anno) all'età di 17 anni con peso di 67 kg.

Come si ridefinisce il GHD nell' età di transizione? Chi deve essere testato?



www.associazionemediciendocrinologi.it

ame news *farmaci*

nr. 26 - luglio 2014

NUOVA NOTA AIFA 39

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

È uscita la nuova nota 39 ([leggi per il testo integrale](#)).

La tabella sottostante mostra in maniera sinottica i testi della nuova nota rispetto alla precedente.

Le novità salienti riguardano:

- SGA
- Prader-Willi
- SHOX
- i *cut-off* per i test (compreso i nuovi valori normativi per i pazienti obesi).

TESTO 2010	TESTO 2014
------------	------------

Età di transizione	
Viene definita età di transizione quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni. Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la <u>terapia con GH</u> nelle seguenti patologie:	
<ul style="list-style-type: none">• sindrome di Turner• insufficienza renale cronica• soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA)	
• sindrome di Prader Willi	• soggetti con alterata funzione del gene SHOX
Al raggiungimento della statura definitiva la <u>terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni</u> nelle seguenti patologie:	
<ul style="list-style-type: none">• deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	
	• panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la sindrome di Prader-Willi



Il retest è obbligatorio per ogni adolescente affetto da GHD durante la fase di transizione ?

SI !!

MA

75% di IGHD hanno risposta normale (transient GHD)

- ❖ **Turner S. : NO**
- ❖ **SHOX: NO**
- ❖ **SGA : NO**
- ❖ **IRC : NO**
- ❖ **Deficit tropinici multipli congeniti o acquisiti (compresi PWS):NO**

Quale test di stimolo? Quale cut-off?



www.associazionemediciendocrinologi.it

ame news *farmaci*

nr. 26 - luglio 2014

NUOVA NOTA AIFA 39

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

TESTO 2010

TESTO 2014

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:

- risposta di GH $<6 \mu\text{g/L}$ dopo ipoglicemia insulinica (ITT);
oppure
- risposta di GH $<19 \mu\text{g/L}$ dopo test farmacologico con GHRH + Arginina.

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH negli soggetti con sindrome di Prader-Willi può essere proseguita se presentano:

1. tre deficit ipofisari associati
2. risposta di GH dopo test farmacologico con GHRH + Arginina $<4.1 \mu\text{g/L}$ dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH

PRESENTAZIONE DEL CASO

- ❖ Veniva quindi effettuato, dopo 6 mesi di sospensione, il retest con stimolo GHRH + Arginina che dava valori di picco di hGH = 11 ng/ml (VN > 19 ng/ml in soggetti normopeso)
- ❖ **DIAGNOSI**; deficit di GH dell'adulto in età di transizione

PRESENTAZIONE DEL CASO

GOAL in età di transizione:

Raggiungimento del picco di massa ossea

Raggiungimento di una normale composizione corporea

Benessere psicofisico

FOLLOW-UP

Come iniziare il trattamento?

- ❖ **Nei pazienti di sesso femminile sono necessarie quantità maggiori di rhGH**, soprattutto se trattate con estroprogestinici per os
- ❖ **Se la terapia con GH è stata interrotta solo da poco (da uno a tre mesi), può essere somministrata inizialmente una dose più vicino a quella pediatrica**

Follow-up

Il nostro paziente ha iniziato la terapia alla dose di 1.2 mg / 3 volte a settimana

Dopo due mesi abbiamo effettuato i seguenti dosaggi

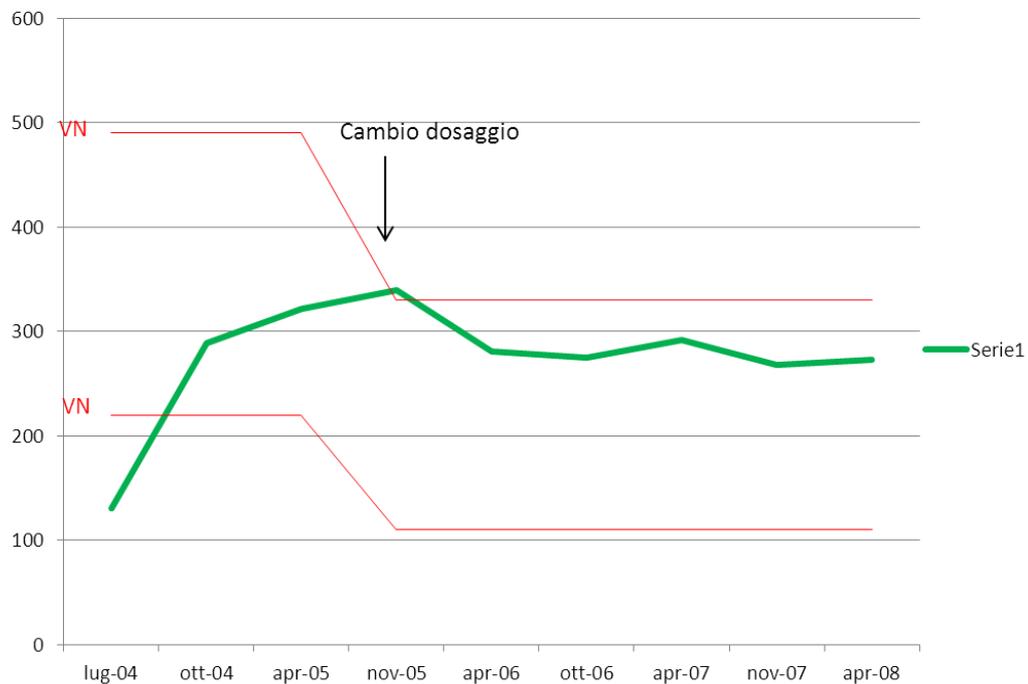
- ❖ IGF1 ; 279ng/ml (VN maschi età 16-21: 219-495 ng/ml)
(VN età 22-30: 112-336 ng/ml)
- ❖ Glicemia, GOT GPT nei limiti
- ❖ TSH 1.2, FT3, FT4 nei limiti

Il paziente non ha accusato effetti collaterali

Follow-up

- **La dose di rhGH deve essere variata fino a raggiungere i valori di IGF-1 ai limiti superiori del range di normalità (SDS da 0 a +2) senza però superare il dosaggio di 0,8-1,0 mg/die**

Follow-up



CONCLUSIONI

- ❖ **Ogni adolescente GHD al raggiungimento della statura finale dovrebbe ritestare l'asse GHRH/GH e rivalutare la diagnosi pregressa (VEDI NOTA 39)**
- ❖ **Se è riconfermata la diagnosi di GHD con test adeguato (ITT o GHRH + arginina) la terapia con rec-GH dovrebbe essere ricominciata prima possibile**
- ❖ **Gli obiettivi: raggiungimento del picco di massa ossea, raggiungimento di una normale composizione corporea, benessere psicofisico**

CONCLUSIONI

- ❖ E' necessario un attento monitoraggio clinico e biochimico
- ❖ Il dosaggio dell'**IGF1** è il marker più utile per il follow-up
- ❖ La terapia deve essere **ricominciata alla dose di 300-500 mcg/die** e **rivalutata dopo dosaggio di IGF1** ogni 6/12 mesi

BIBLIOGRAFIA

- *Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients.*
Attanasio et al J Clin Endocrinol Metab 2004 Oct;89(10):4857-62.
- *The effects of GH on bone mineral density are particularly important during early adulthood, when bone mass normally continues to accumulate.*
Int J Endocrinol. 2014;2014:. Epub 2014 Jul. Locatelli V1, Bianchi VE
- *Comparison of continuation or cessation of growth hormone therapy on body composition and metabolic status in adolescents with severe Gh deficiency at completion of linear growth*
Carroll PV et al J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3890
- *Decision on the Optimal GH Replacement Dose in Transition: A Leap in the Unknown*
The challenge of Growth Hormone Deficiency and Treatment during the Transition from Puberty into Adulthood 2013
Inzaghi E, Cianfarani S.