

ASSOCIAZIONE FAMIGLIE
DI SOGGETTI CON DEFICIT
DELL'ORMONE DELLA CRESCITA
ED ALTRE PATOLOGIE



A.F.a.D.O.C.

LA BASSA STATURA NEL BAMBINO

Le domande più frequenti dei genitori





A.Fa.D.O.C.

A.Fa.D.O.C. onlus

Associazione Famiglie
di Soggetti con Deficit
dell'Ormone della Crescita
ed Altre Patologie

Presidente Cinzia Sacchetti

Via Vigna, 3

36100 Vicenza

C.F. 92073110287

Iscr. Registro

Volontariato del Veneto

VI0303

Telefono/fax

0444 301570

Cell. Presidente

348 7259450

www.afadoc.it

info@afadoc.it

LA BASSA STATURA NEL BAMBINO

Le domande più frequenti dei genitori

A cura di
**Nella A. Greggio, Ilaria Tosetto,
Roberta D'Aprile e Giuliano Cuccarolo**

Illustrazioni di
Simone De Paolis



Cari Genitori,

quando il medico ci comunica che nostro figlio ha un “problema”, di qualsiasi natura esso sia, la nostra prima preoccupazione è sapere quanto questa condizione influenzerà la sua e la nostra vita, se sarà una situazione passeggera o di lunga durata, se sarà risolvibile oppure no.

La diagnosi ci coglie sempre impreparati e ci lascia molte perplessità e molta preoccupazione.

Questo manuale è stato pensato per dare alcune risposte rassicuranti in merito a problematiche legate alla bassa statura.

Cinzia Sacchetti
Presidente A.Fa.D.O.C. onlus

INDICE

- 5 Introduzione
- 7 I meccanismi della crescita
- 8 - Curve di crescita femminili SIEDP
- 9 - Curve di crescita maschili SIEDP
- 15 Quando la bassa statura può nascondere una malattia
- 29 Altre malattie che possono essere trattate con GH
- 33 Quando si interviene?
Quali sono i risultati che ci si può attendere?
- 36 Il GH può fare male?
Può dare degli effetti negativi?
- 38 Cosa ne pensa lo psicologo sulla condizione emotiva nel bambino di bassa statura?
- 42 Nota 39 AIFA
- 46 Link utili

INTRODUZIONE

La società moderna si è data canoni estetici che vedono penalizzata la bassa statura e questo nelle famiglie può creare qualche disagio. Un bambino con una statura inferiore alla media vede in genere iniziare i suoi “guai” con l’ingresso nella scuola. È quindi intorno ai 6 anni che i genitori si pongono quesiti e si rivolgono al pediatra endocrinologo con le seguenti richieste:

Quali sono i meccanismi della crescita?

Quando la bassa statura può nascondere una malattia?

La scarsa crescita è una malattia genetica?

Quando e come si può intervenire?

Quali sono i risultati che si possono attendere?

Il GH può fare male? Può dare degli effetti negativi?

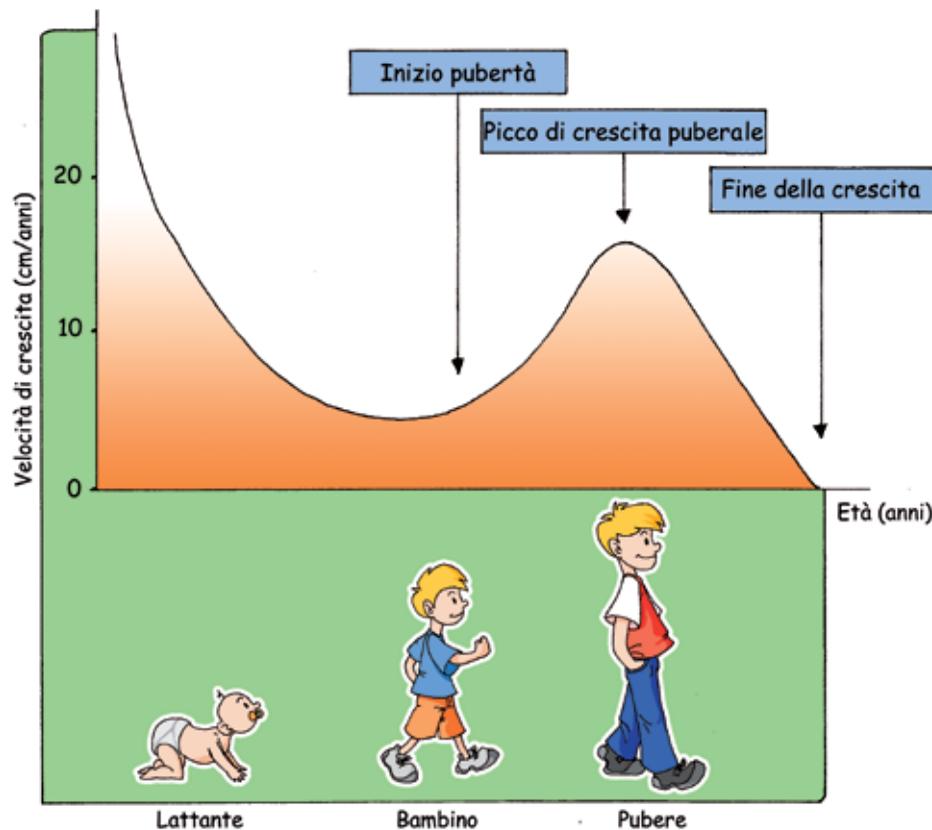
Quali sono le implicazioni psicologiche?

In questo manuale illustrato cercheremo di rispondere alle domande più frequenti che i genitori e i bambini pongono al medico e come spesso ciascuno abbia punti di vista diversi sulla bassa statura e sui risultati di questi incontri.



I MECCANISMI DELLA CRESCITA

Velocità di crescita, dalla nascita all'età adulta.



Perché il bambino raggiunga l'altezza che avrà da adulto deve passare attraverso 3 periodi di crescita.

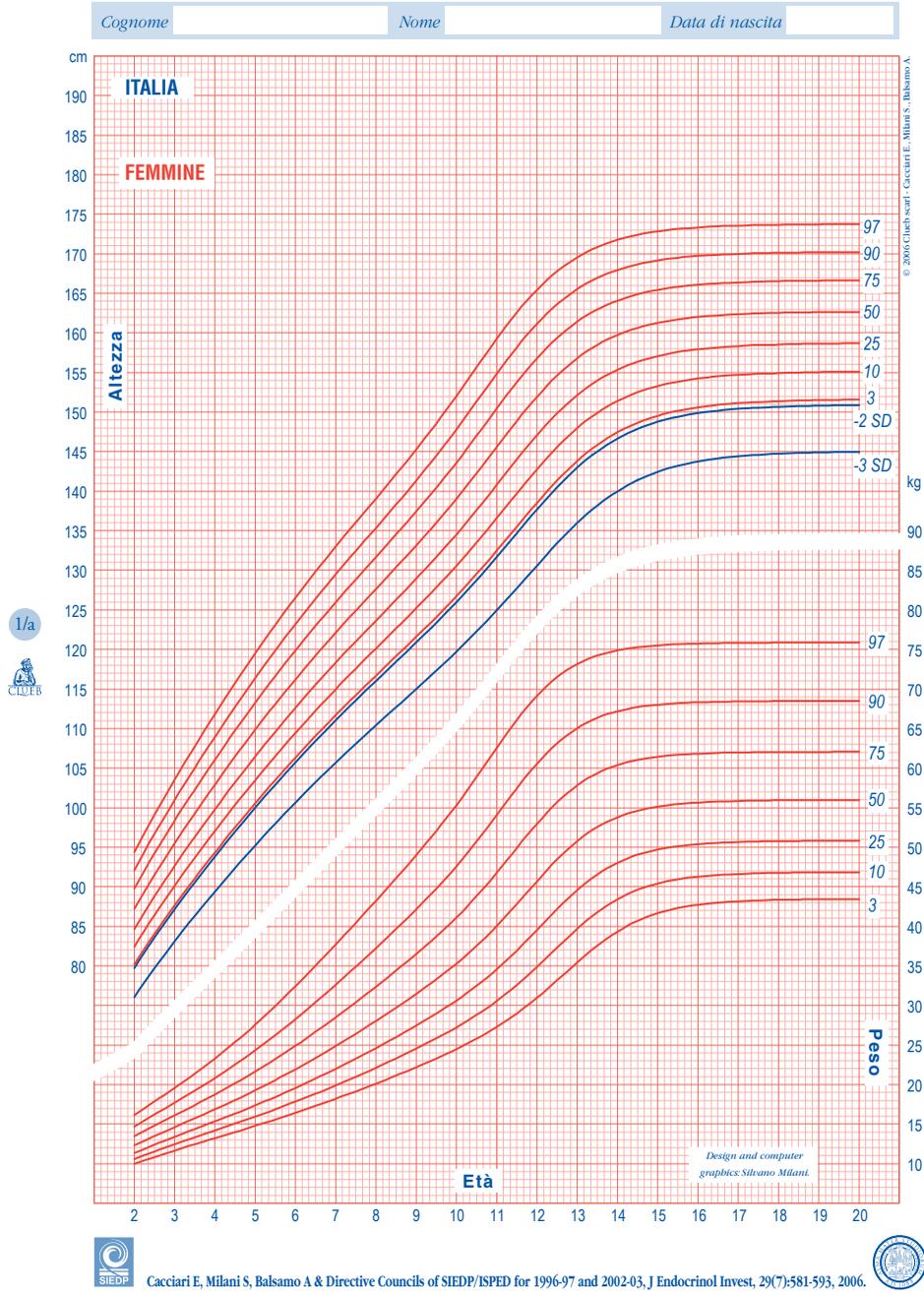
Il processo di crescita in altezza non è sempre graduale e uniforme: esistono periodi della vita in cui è accelerato e altri in cui è rallentato. Per esempio l'accrescimento in altezza è rapido sia nel periodo intrauterino che nel primo anno di vita. Il neonato in media è lungo circa 50 cm se è maschio e 49 cm se è femmina. Nel primo anno di vita l'altezza aumenta di quasi il 50% (in media un bambino ad un anno è alto 74-75 cm). Nel secondo anno l'accrescimento si riduce a circa 1 cm al mese, e diminuisce ulteriormente negli anni successivi, per tornare a crescere velocemente durante la pubertà.

Il pediatra valuta la crescita ottimale del bambino sia per mezzo di grafici detti "curve di crescita", sia attraverso il "bersaglio genetico", con l'applicazione di una formula che tiene conto dell'altezza esatta dei genitori, ed infine con "l'età ossea", determinata attraverso la radiografia della mano e del polso sinistro.

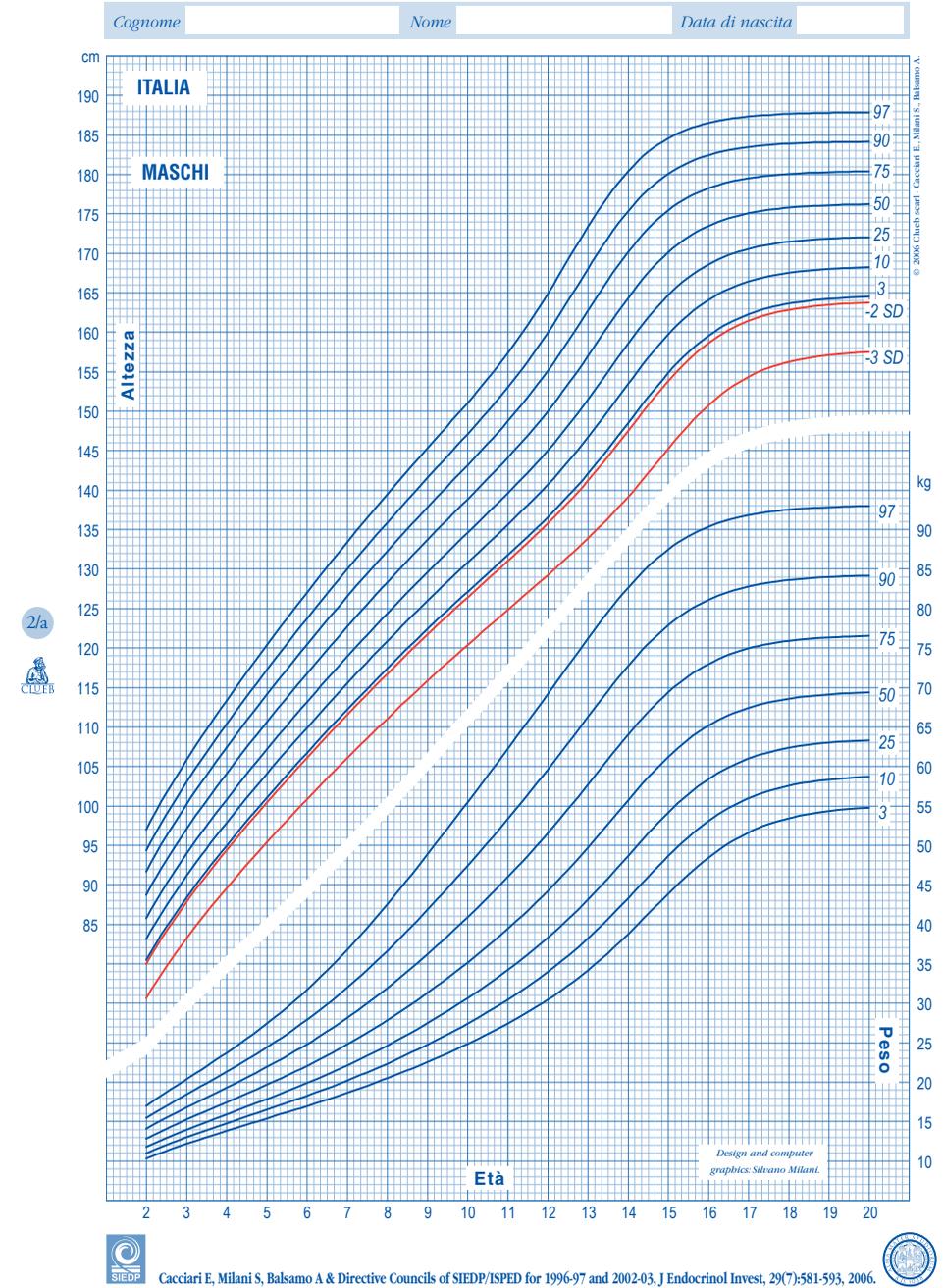
In età evolutiva la statura è per definizione una misura che varia nel tempo; per avere un'idea di dove si colloca la statura di un bambino rispetto al resto della popolazione in età evolutiva di una certa area geografica e di specifiche etnie sono usati i *percentili della crescita* (o curve di crescita). Il percentile indica il numero di bambini dello stesso sesso, della stessa età e popolazione di riferimento distribuita in percentuale di statura.

Ad esempio un ragazzo di 13 anni con statura corrispondente al 30° percentile, ha il 30% dei coetanei del suo stesso sesso con statura uguale o inferiore e il 70% con statura superiore alla propria. Da un punto di vista medico-statistico è considerata di bassa statura una persona al di sotto del 3° percentile, di alta statura una persona al di sopra del 97° percentile.

Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



È importante ricordare che la crescita di un bambino è influenzata da molti fattori e che le previsioni di crescita mediante calcoli matematici sono sempre approssimative e possono subire delle variazioni nel tempo.

La *pubertà* è un periodo importante di crescita che normalmente inizia tra gli 8-13 anni nelle femmine e i 10-14 anni nel maschio. Nel periodo puberale il guadagno medio totale in cm per la femmina è all'incirca di 15-25 cm e per il maschio di 20-30 cm.

La comparsa del ciclo mestruale nella femmina vuol dire fine di crescita?

No, significa solo fine dell'accelerazione puberale e in genere vi può essere ancora un guadagno in altezza di 4-13 cm (media 7 cm).

Viene applicata sempre la stessa valutazione se i genitori sono più alti/bassi della media?

Nella determinazione delle curve di accrescimento l'appartenere al 3° o al 97° percentile non sempre rappresenta un'anomalia di crescita (troppo bassi o rispettivamente, troppo alti), perchè l'altezza dei genitori è importante per stabilire quale crescita debba essere ritenuta normale per mantenere il *bersaglio genetico* ovvero quanto determinato dai geni forniti dai genitori.

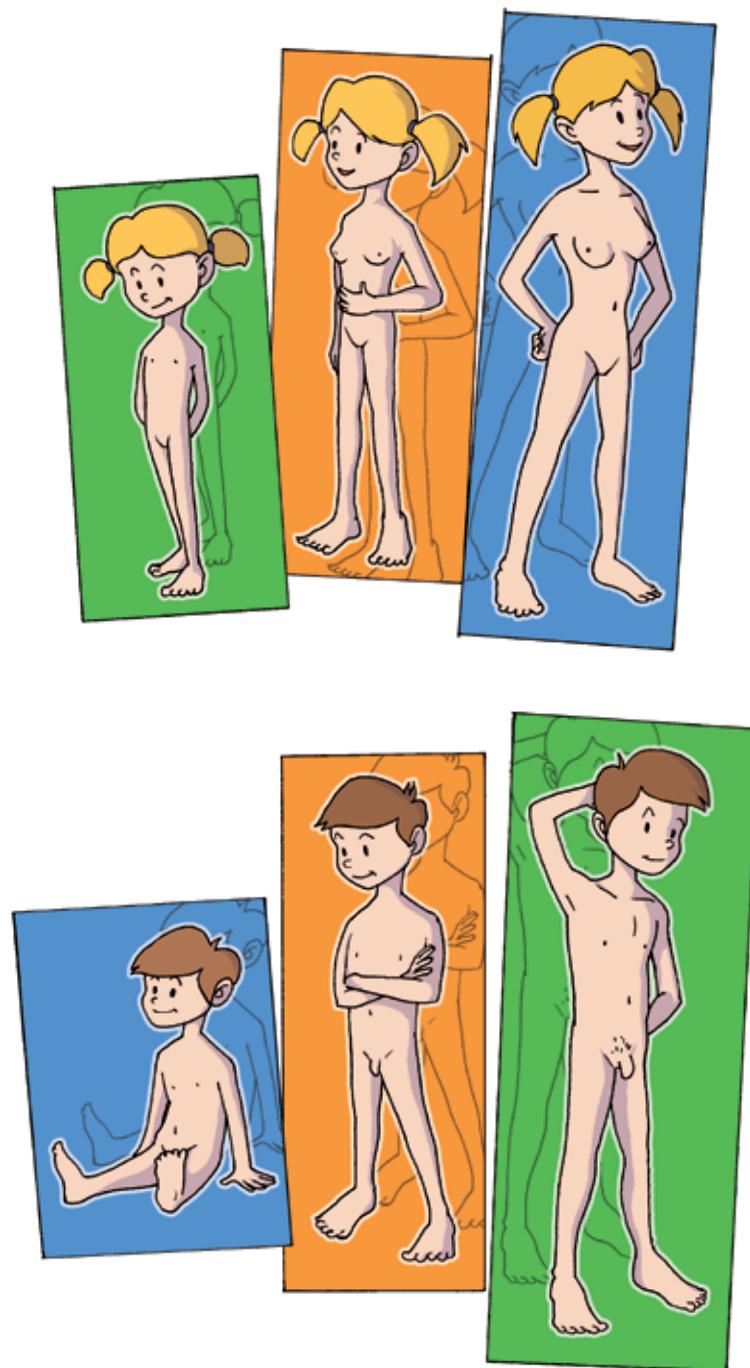
Come si calcola il bersaglio genetico?

Nel caso di un maschio il calcolo dell'altezza presunta (statura bersaglio) si ottiene dividendo per due la somma dell'altezza in cm del padre+quella della madre+13 cm. In genere, rispetto a questo valore calcolato, la statura reale si colloca in un intervallo di + o - 10 cm.

Nel caso di una femmina il calcolo dell'altezza presunta (statura bersaglio) si ottiene dividendo per due la somma dell'altezza in cm del padre+quella della madre-13 cm. In genere, rispetto a questo valore calcolato, la statura reale si colloca in un intervallo di + o - 8,5 cm.

Il valore di 13 cm ricorre nelle formule perchè è approssimativamente la differenza staturale media tra i maschi e le femmine adulte italiane.

Esempio di calcolo del bersaglio genetico in un maschio e con ge-



nitori più alti della media italiana: padre cm 182, madre cm 170: $(182+170+13)/2=182,5$ cm. L'altezza reale da adulto del soggetto potrà dunque variare di +10 cm ($182,5+10=192,5$ cm) fino a -10 cm ($182,5-10=172,5$ cm).

Esempio di calcolo del bersaglio genetico in una femmina e con genitori più bassi della media italiana: padre cm 170, madre cm 156: $(156+170-13)/2=156,5$ cm (intervallo: $156,5-8,5=148$ cm; $156,5+8,5=165$ cm).

La crescita quindi è influenzata da:

- fattori genetici: etnia, altezza dei genitori, anomalie genetiche;
- fattori ormonali: ormone tiroideo, somatropina (o GH = ormone della crescita), ormoni surrenalici e ormoni sessuali (nel periodo puberale);
- fattori "ambientali": scarsa crescita fetale (esempio una percentuale dei bambini SGA = bambino nato piccolo per età gestazionale), apporto nutrizionale insufficiente da varie cause, malattie croniche intercorrenti
- fattori psicologici negativi prolungati nel tempo.

Anche le variazioni del peso seguono una curva con andamento irregolare, analogo a quella dello sviluppo corporeo generale; vi sono cioè fasi di rapido accrescimento di peso, alternate a fasi di crescita meno marcata; è dunque inutile pesare il bambino tutti i giorni o con troppa frequenza.

Esiste una alimentazione ideale per il bambino?

No, qualsiasi alimentazione va bene purchè varia ed equilibrata: ogni alimento apporta infatti un contributo alla crescita. L'assunzione dei cibi deve mantenere lo schema della *piramide alimentare* (come da disegno: verso la punta della piramide vi sono gli alimenti di cui è raccomandato un basso consumo mentre verso la base vi sono quelli maggiormente raccomandati). La *piramide ambientale* è invece l'esempio di quello che spesso si osserva nelle famiglie (molti alimenti proteici, con grassi o zuccheri semplici), ma che non è affatto consigliabile per una corretta alimentazione.

Quando ci si rende conto che il bambino (e/o la famiglia) si trova nella situazione *piramide ambientale*, è consigliabile ricorrere all'aiuto del pediatra o di un nutrizionista.

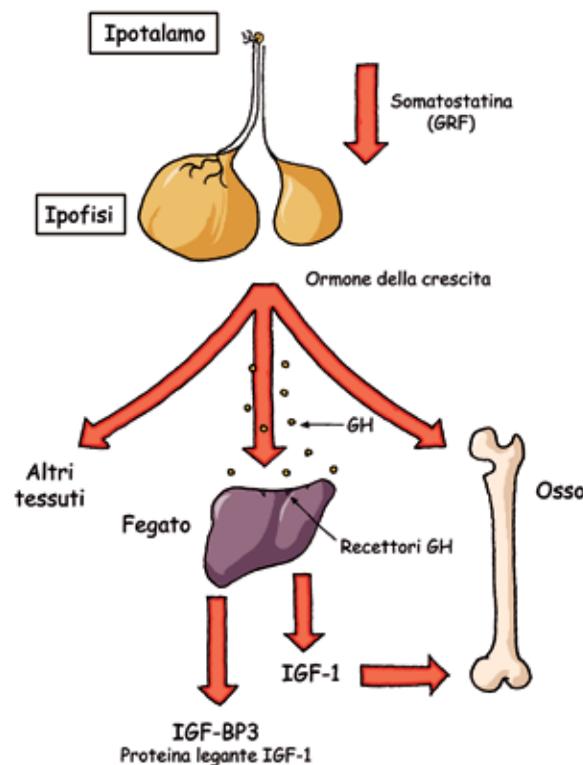


Il bambino cresce grazie al buon funzionamento ormonale e alla presenza di fattori favorenti.

L'ormone della crescita (detto anche GH = *Growth Hormone* o somatotropina) ricopre un ruolo importante nel controllo della crescita durante l'età evolutiva. Il GH è prodotto da una piccola ghiandola (ipofisi) che è adagiata su un osso (sella turcica) localizzato alla base degli emisferi cerebrali, dietro la radice del naso. Questa ghiandola produce una serie di *tropine* (ormoni di stimolo) che vanno a loro volta a comandare la secrezione di altri ormoni da altre ghiandole periferiche.

L'ormone della crescita, una volta immesso nel torrente sanguigno, fra le altre azioni promuove la crescita dell'osso. Per ottenere questo risultato deve essere coadiuvato da numerose sostanze che devono essere presenti nella qualità e nella quantità necessaria per le interazioni richieste.

La figura sintetizza l'azione del GH sui vari organi e sull'osso.



QUANDO LA BASSA STATURA PUÒ NASCONDERE UNA MALATTIA

Il bambino con deficit di ormone della crescita isolato (GHD)

Si definisce deficit di ormone della crescita (o deficit di GH o GHD) la riduzione o la completa assenza di produzione di questo ormone da parte della ghiandola dell'ipofisi; questo deficit si manifesta in un bambino ogni 4000 nuovi nati.

In condizioni fisiologiche la secrezione di GH avviene ad intervalli, con picchi più ampi nelle ore notturne. A regolare la produzione di GH provvedono due neuro-ormoni: la somatostatina che inibisce lo stimolo alla secrezione di GH e ne modifica il ritmo e la durata dei picchi di secrezione e il GHRH (ormone prodotto dall'ipotalamo con funzione di stimolo del GH), che ne regola la quantità.

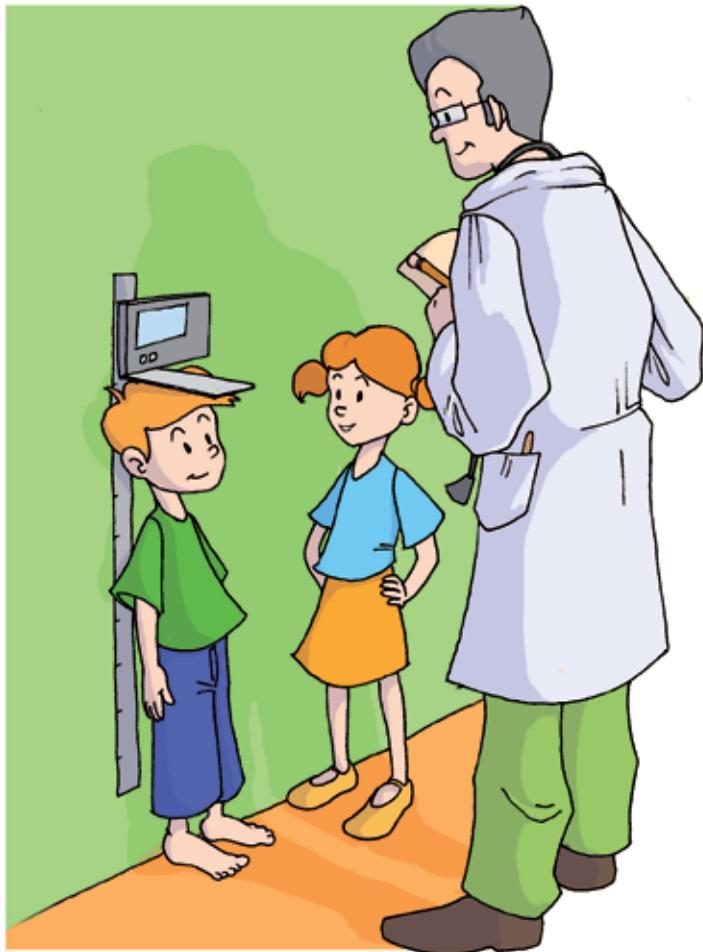
Il GH svolge molteplici funzioni, ma le principali sono:

- l'attivazione dei processi di crescita in tutti gli organi;
- l'aumento del metabolismo degli zuccheri (azione iperglicemizzante)
- la riduzione dei grassi di deposito ("brucia" i grassi).

La produzione del GH è dunque mediata da stimoli ed inibizioni provenienti da una zona dell'encefalo, detta ipotalamo, che controlla l'ipofisi (organo deputato alla produzione del GH). Anche gli organi bersaglio all'azione del GH (il fegato, l'osso, le cartilagini e il muscolo) esercitano un controllo sulla secrezione dell'ormone. In questi organi il GH controlla la produzione di *somatomedine*, principali responsabili dello stimolo sull'accrescimento osseo. Un deficit di GH può essere dunque causato da disfunzioni a livello dell'ipotalamo, dell'ipofisi e degli organi bersaglio (es.: disturbi epatici) con conseguente difetto nella produzione di *somatomedine*.

Che cosa sono le somatomedine?

Sono ormoni che fanno parte della famiglia dei fattori di crescita cellulari, dotati di attività simil-insulinica sui tessuti muscolare e adiposo, stimolante la produzione di glucosaminoglicani (zuccheri complessi) sul tessuto cartilagineo e mitogena (che induce la divisione cellulare) in differenti tessuti. Oltre il 90% delle somatomedine sono prodotte dal fegato.



La carenza di GH è attribuita a due principali condizioni:

- le forme organiche, in cui sono presenti alterazioni anatomiche dell'ipotalamo o dell'ipofisi (es.: per malformazioni congenite o tumori)
- le forme non-organiche, in cui non si rilevano alterazioni anatomiche nelle aree deputate alla sua produzione, attribuibili ad alterazioni genetiche o sconosciute.

Un bambino con difetto di produzione di GH si presenta dunque con una bassa statura, un rallentamento della maturazione ossea e con possibili alterazioni metaboliche quali l'ipoglicemia, la riduzione dello sviluppo muscolare e alterazioni del metabolismo lipidico. L'altezza da adulto sarà inferiore rispetto a quanto atteso (bersaglio familiare) e presenterà un rischio aumentato per le malattie cardiovascolari. Il bambino con deficit di GH può inoltre sviluppare un disagio psicologico e relazionale con i propri coetanei.

A cosa deve fare attenzione un genitore?

Controllare la crescita del proprio bambino due volte l'anno per riconoscere una bassa statura e anche una variazione nel ritmo di crescita. Nel caso di un dubbio sull'accrescimento occorre rivolgersi al proprio medico curante, che potrà eventualmente consigliare un incontro con uno specialista endocrinologo pediatrico per completare gli accertamenti.

La diagnosi di deficit di ormone della crescita può basarsi su criteri *auxologici* (bassa statura associata a ridotta velocità di crescita), *somatici* (aspetto generale), *ormonali* (alterata risposta del GH ai test farmacologici), *radiologici* (età ossea) e *neuroradiologici* (anomalie nella regione ipotalamo-ipofisaria).

Nel valutare la secrezione di GH è importante ricordare che un unico dosaggio nel sangue non è sufficiente perché l'ormone è rilasciato in modo pulsatile, con "picchi" di produzione nell'arco della giornata e soprattutto della notte. Per evitare di disturbare il sonno del bambino con molti prelievi notturni, sono preferiti i test di provocazione farmacologica (con arginina, glucagone, clonidina ed insulina).

Nota amministrativa: per ottenere la fornitura gratuita dell'ormone GH a carico del sistema sanitario nazionale, la Nota 39 dell'agenzia italiana del farmaco (AIFA) prevede che la carenza di produzione dell'ormone (che si rileva dal picco massimo inferiore a 10ug/L) sia dimostrato in almeno 2 test di provocazione.

Il bambino con deficit ormonali multipli ipofisari (MPHD)

Il deficit ormonale multiplo si manifesta quando l'ipofisi non produce quantità sufficienti di due o più dei seguenti ormoni:

- Ormone della crescita (GH), responsabile dell'accrescimento.
- Ormone adrenocorticotropo (ACTH), che è secreto in condizioni di stress e garantisce la produzione di energia, mantenendo un buon livello di zuccheri nel sangue.
- Ormone stimolante la tiroide (TSH) che, attraverso la produzione di ormoni tiroidei, favorisce il metabolismo corporeo.
- Gonadotropine (FSH ed LH), che stimolano la produzione di ormoni sessuali, il processo di sviluppo puberale e la fertilità.
- Ormone antidiuretico (ADH), che controlla il bilancio delle entrate e delle uscite dei liquidi corporei.

La causa primaria dello sviluppo di queste carenze non è ben nota, ma in alcuni casi può dipendere da un'anomalia congenita del cervello. Molto più spesso sono note le cause secondarie, ovvero quelle conseguenti allo sviluppo di tumori o cisti, ad interventi chirurgici, alla radioterapia e a traumi cerebrali. Nella maggior parte dei casi si produce per prima una carenza di ormone della crescita, seguito dall'ormone stimolante la tiroide, dalle gonadotropine e dall'ormone adrenocorticotropo. La presenza di un deficit dell'ormone antidiuretico può essere un indicatore di problemi a livello cerebrale. Il tempo di insorgenza di queste carenze varia da individuo ad individuo. In alcuni casi si ha una rapida perdita della produzione di tutti gli ormoni, mentre in altri si manifesta in modo sequenziale e nel corso di diversi anni.

Il trattamento consiste nell'integrare le carenze di ormoni somministrando analoghi sintetici (ovvero modificati chimicamente per aumentarne l'efficacia o, nel caso di sostanze proteiche, ottenute con tecniche di bioingegneria).

Da dove si ottiene il GH usato a scopo terapeutico?

Il GH è una proteina prodotta dalle cellule dell'ipofisi assemblando una sequenza di aminoacidi dallo "stampo genetico" del DNA. Come tutte le proteine, il GH si presenta come un "gomitolo" le cui caratteristiche strutturali sono uniche ed oggi possono essere riprodotte con tecniche di bioingegneria, e più specificamente con il metodo del "DNA ricombinante". Poiché esiste una specifica zona della catena del DNA umano che costituisce il "progetto genetico", i ricercatori hanno riprodotto questo stampo all'interno del nucleo di cellule batteriche o di mammiferi. Durante la sintesi proteica la cellula produce il GH umano insieme a tutte le proprie proteine, necessarie per il suo sviluppo. Utilizzando grandi quantità di cellule, le industrie farmaceutiche possono produrre ormone sufficiente a coprire tutte le esigenze terapeutiche (es.: nel nanismo ipofisario). Grazie ai processi di purificazione e ai controlli di qualità nella produzione l'ormone di sintesi ha una struttura uguale a quella umana e un livello di sicurezza terapeutica molto elevato.

Ogni deficit ormonale riconosce uno specifico trattamento:

- Deficit di ormone della crescita. Si utilizza il GH come terapia sostitutiva e allo scopo di stimolare la crescita dell'individuo; viene somministrato attraverso iniezioni quotidiane sottocutanee. Nei bambini, la risposta al trattamento è valutata controllando la velocità di crescita. Negli adolescenti e nei giovani adulti, è valutata la massa muscolare, la densità ossea e la qualità di vita complessiva.
- Deficit di ACTH. Si utilizza l'*idrocortisone* o derivati, perché la carenza di ACTH ne riduce la secrezione dalle ghiandole del surrene. L'azione di questi ormoni è importante per il benessere generale e nel combattere gli eventi stressanti, per mantenere la corretta pressione sanguigna e nell'equilibrio degli zuccheri nel corpo. Per com-

pensare la carenza di quest'ormone di solito si devono assumere compresse di idrocortisone più volte al giorno. Nei bambini, una velocità di crescita normale dimostra che si è raggiunta una dose corretta. Se la dose è eccessiva, la velocità di crescita potrebbe diminuire.

- Deficit di TSH. La carenza di TSH causa inattività della ghiandola tiroidea con ripercussioni sulla crescita e il rallentamento di altre funzioni mentali e metaboliche. La terapia sostitutiva si avvale della somministrazione di *levotiroxina*, che va assunta in forma di una compressa giornaliera.
- Deficit di gonadotropine (FSH e LH). Questi ormoni sono necessari per promuovere lo sviluppo puberale e la fertilità, ed anche in questo caso si ricorre alla terapia sostitutiva con ormoni per i quali non c'è più stimolo alla produzione: gli steroidi sessuali. Nei maschi il trattamento consisterà in testosterone (iniezioni, o gel cutanei) e nelle femmine in estrogeni e progesterone (cerotti o compresse), necessari anche nell'adulto per favorire la fertilità.
- Deficit di ADH (ormone antidiuretico). Questo ormone è responsabile del mantenimento del bilancio dei liquidi corporei attraverso l'induzione di secrezione di vasopressina; senza quest'ultimo il corpo non riesce a trattenere liquidi, anche bevendone in grandi quantità. In questo caso si parla di "Diabete insipido", che va trattato con la vasopressina somministrata in forma di compresse, con più somministrazioni giornaliere.

Come si può sapere se un bambino con deficit di ormone della crescita ha o avrà altri deficit ipofisari?

La presenza di sintomi di carenza del GH (es.: bassa statura) può nascondere delle insufficienze ipofisarie. In questi casi il medico cerca altri sintomi quali: il rallentamento della velocità di crescita, una ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) e l'assenza dello sviluppo puberale nel bambino più grande. Saranno pertanto necessari anche dei test di stimolo per valutare l'entità dei deficit ormonali. Tuttavia, la perdita di produzione degli ormoni può instaurarsi nell'arco di vari

anni. Per questo motivo, può essere necessario ripetere questi test ad intervalli di qualche anno.

Un altro controllo dei livelli ormonali andrebbe effettuato alla fine della crescita, per confermare quali ormoni siano insufficienti per il trattamento nell'età adulta.

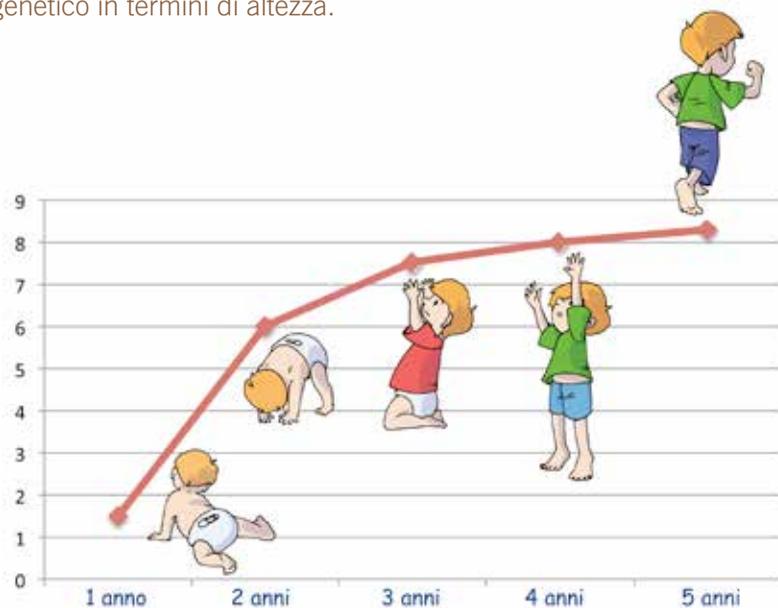
Il medico dovrà indagare anche con l'aiuto di uno specifico esame neuroradiologico (Risonanza Magnetica Nucleare - RMN), per verificare le dimensioni e l'aspetto dell'ipofisi. Ad esempio, i bambini con anomalie dello sviluppo cerebrale (ad esempio la displasia setto-ottica) generalmente hanno un deficit multiplo di ormoni ipofisari.

Il bambino piccolo per età gestazionale (SGA)

L'acronimo SGA, ovvero *small for gestational age*, definisce i bambini che alla nascita si presentano piccoli per l'età gestazionale. L'età gestazionale misura la durata della gravidanza, e quindi l'età del feto. Una gravidanza normale dura dalle 38 alle 42 settimane, contando a partire dalla data di inizio dell'ultima mestruazione. Quando un neonato nasce a termine o pretermine si considera normale quando il peso e la lunghezza sono ricompresi in un intervallo della media. Sono considerati SGA quando alla nascita hanno valori inferiori al terzo percentile in peso e/o lunghezza per quel periodo di gestazione.

Ma perché si parla di SGA?

Il bambino nato piccolo per età gestazionale può presentare, durante la crescita e in età adulta alcuni problemi. Ad esempio, stimando che circa il 3-5% della popolazione italiana sia nata piccola per l'età gestazionale (che non è dunque un'evenienza rara), è possibile che una parte di questi SGA (circa il 10%) non sia in grado di recuperare il bersaglio genetico in termini di altezza.



Alla nascita vengono utilizzate delle carte antropometriche (di *Gagliardi e coll.*), con indicati i valori di lunghezza, peso e circonferenza cranica divisi per età gestazionale, con le quali si possono anche individuare i bimbi nati piccoli in rapporto alla loro età gestazionale. Il riconoscimento di questa quota di neonati è molto importante, perché spesso la scarsa crescita in utero è la spia di uno stato di malnutrizione o di sofferenza fetale.

I neonati SGA sono distinti in:

- proporzionati o simmetrici: tutte le dimensioni corporee (peso, lunghezza e circonferenza cranica), sono ridotte in modo proporzionale; in questi casi si ritiene che la causa della ridotta crescita sia stata precoce, durante i primi mesi di gravidanza;
- sproporzionati o asimmetrici: ad una riduzione del peso non corrisponde una riduzione di lunghezza e circonferenza cranica; in questi casi è possibile che la causa che ha determinato lo scarso accrescimento abbia agito più tardivamente, negli ultimi mesi di gravidanza; in questa situazione c'è un miglior recupero dopo la nascita.

L'acronimo IUGR, ovvero *intra uterine growth restriction*, che talvolta viene considerato sinonimo di SGA, definisce invece un ritardo di crescita intrauterino; si tratta di una condizione diagnosticata durante la gravidanza, tramite un'ecografia prenatale, e definisce i feti che presentano un rallentamento o un arresto della crescita. Un neonato piccolo per l'età gestazionale può aver presentato durante la vita intrauterina un rallentamento nella crescita (IUGR), ma può anche essere sempre cresciuto costantemente ma poco. Quando queste due condizioni si associano è più frequente che si manifestino dei problemi dopo la nascita.

Le cause che possono determinare un deficit di crescita intrauterino possono essere distinte in:

- *materno-placentari*
- *fetali*

Le cause *materno-placentari* si presentano più spesso negli ultimi mesi della gravidanza, e sono dovute ad un ridotto apporto di nutrienti e di ossigeno al feto attraverso la placenta. Se tali condizioni si protraggono nel tempo, il feto è SGA proporzionato, mentre se si presentano solo in una fase della gravidanza, il feto nasce solo di basso peso (SGA sproorzionato). Tra le cause sono riportate: le patologie della placenta, le anomalie del funicolo ombelicale, l'uso di chemioterapici, l'esposizione ad agenti chimici (es.: solventi industriali) o al fumo (attivo e passivo), il consumo di alcolici e/o altre droghe, le patologie gravidiche (ipertensione gestazionale, pre-eclampsia), le infezioni contratte in gravidanza o patologie croniche materne ed un'età superiore a 35 anni della madre al momento del concepimento.

Le cause di SGA che invece riguardano il feto sono:

- le infezioni (soprattutto da *Toxoplasma*, rosolia, Citomegalovirus e Herpesvirus);
- le sindromi cromosomiche del feto (ad esempio la sindrome di Down, la sindrome di Turner, la sindrome di Noonan, le trisomie 13 e 18, la sindrome di Silver-Russell e altre patologie cromosomiche);
- le anomalie a carico di alcuni geni, come le delezioni (cioè mancanza di una porzione di DNA) nel gene che esprime la Somatomedina-C, uno degli ormoni deputati alla crescita dei tessuti nell'organismo, e che dunque causa scarso accrescimento;
- le malformazioni del feto, come ad esempio la mancanza di un rene, o patologie come l'*osteogenesi imperfetta*, a carico delle ossa.

I bambini SGA possono dunque avere un rischio aumentato di manifestare patologie, sia in età pediatrica quanto nell'età adulta; nel periodo immediatamente dopo la nascita (perinatale), sono più frequenti le complicanze respiratorie, l'ipotensione, l'ipoglicemia, le enterocoliti necrotizzanti.

In seguito possono manifestarsi: una maggiore incidenza di pubertà precoce ed alcune difficoltà nell'apprendimento, con risultati mediocri negli studi scolastici.

Che cos'è la pubertà precoce?

Si definisce pubertà precoce lo sviluppo delle mammelle prima degli 8 anni, con conseguente comparsa della prima mestruazione nelle bambine (menarca), e l'aumento del volume dei testicoli e delle dimensioni del pene e dello scroto nei maschietti prima dei 9 anni. Questa situazione può causare un anticipo della chiusura delle cartilagini di accrescimento osseo, e ridurre la statura definitiva.

Gli adulti nati piccoli per l'età gestazionale hanno un rischio più elevato di sviluppare patologie cardio-vascolari, diabete mellito di tipo 2, insufficienza renale, bronchite cronica ed enfisema polmonare.

In Italia, dal 2009 (vedi nota 39 in allegato), è stato approvato l'uso del GH nel trattamento dei bambini SGA, riconoscendo che tale trattamento può ridurre i problemi sopra citati. La terapia è ritenuta utile quando il bambino nato SGA all'età dei 4 anni non rientri entro una determinata altezza percentile. Se il bambino ha le caratteristiche indicate dalla nota deve proseguire il trattamento fino alla pubertà e al raggiungimento del bersaglio staturale familiare.

Quali vantaggi offre la terapia con GH nel bambino SGA?

Oltre all'effetto fondamentale sull'accrescimento, l'ormone della crescita influisce sul metabolismo generale e in modo specifico aumenta la sintesi proteica nei muscoli, ostacola la deposizione di grassi e favorisce il mantenimento di un'adeguata struttura del muscolo cardiaco. Queste azioni ostacolano l'insorgenza dei problemi che spesso accompagnano il bambino SGA.

Il bambino con Insufficienza Renale Cronica (IRC)

Il rene è l'organo deputato all'eliminazione di prodotti del metabolismo, che tendono ad accumularsi nell'organismo, e regola il volume e la composizione dei liquidi corporei. Possiede inoltre la capacità di produrre alcuni ormoni (eritropoietina, renina) ed è coinvolto nell'attivazione della vitamina D, fondamentale per un'adeguata deposizione di calcio e fosforo nelle ossa.

L'IRC è definita come "una grave e persistente riduzione della funzionalità renale" che non consente una completa depurazione dell'organismo, con il conseguente accumulo dei prodotti di scarto del metabolismo, uno squilibrio dei fluidi corporei e la compromissione della secrezione ormonale.

In età pediatrica l'IRC si manifesta con una prevalenza di circa 100 bambini per milione di bambini.

Le cause di IRC nei piccoli pazienti sono soprattutto di natura congenita, cioè già presenti alla nascita, ma possono manifestarsi anche nella seconda infanzia.

Tra le forme congenite:

- le uropatie malformative (48% del totale dei bambini con IRC), ovvero malformazioni delle vie escrettrici urinarie, come le valvole dell'uretra posteriore o anomali impianti dell'uretere in vescica;
- le ipodisplasie renali bilaterali (18%), cioè la presenza di 2 reni piccoli, malformati o malfunzionanti;
- le malattie cistiche e le nefropatie ereditarie (10% circa).

Tra le cause secondarie (ad insorgenza tardiva):

- le glomerulonefriti croniche (6% del totale), cioè malattie del rene provocate da fattori immunologici, agenti tossici, farmaci ed agenti infettivi;
- la necrosi corticale (4%), che può far seguito a infezioni, grave disidratazione o shock;
- la sindrome emolitico-uremica (4%), che nei bambini si manifesta soprattutto dopo gastro-enteriti batteriche.

Segni e sintomi che possono far sospettare nel bambino la compromissione della funzionalità del rene sono la presenza contemporanea di molti di questi sintomi: uno scarso accrescimento, una febbre di origine sconosciuta, un bruciore nell'urinare, il pallore, una stanchezza persistente, la perdita di appetito, nausea e vomito frequenti e non spiegabili, occhi, volto, gambe e caviglie gonfi; un prurito persistente e non collegato a malattie della pelle.

In età pediatrica, l'IRC comporta quasi sempre gravi disturbi dell'accrescimento. A seconda del grado di compromissione della funzione renale si manifestano basso peso e bassa statura o altri disturbi del metabolismo osseo. Il trattamento dell'IRC è complesso e si avvale di trattamenti farmacologici, chirurgici, di tecniche di dialisi e di adeguati apporti nutrizionali. In fasi avanzate il trattamento definitivo è il trapianto di rene, che comporta tuttavia un intervento farmacologico antirigetto prolungato. Questi interventi hanno migliorato, ma non risolto del tutto, il problema della scarsa crescita nel bambino, e per questo motivo è stato approvato l'uso del GH anche nell'IRC (vedi nota 39 allegata). Il trattamento ormonale è infatti efficace nell'aumentare la velocità di crescita, promuovendo un recupero staturale che si mantiene nel tempo. La terapia viene iniziata a prescindere dallo stadio di insufficienza renale cronica, tanto nella fase di dialisi quanto nel post-trapianto, e viene generalmente continuata fino alla fine della crescita o finché il trattamento mantiene la sua efficacia.

La bambina con sindrome di Turner

(vedi manuale A.Fa.D.O.C.)

I bambini con sindrome di Prader Willi

(vedi manuale associazione PWS - www.praderwilli.it)

L'adulto con deficit di GH

Dopo i 30 anni la secrezione di GH tende a scendere in condizioni normali; a 50 anni la quantità di ormone secreto nelle 24 ore è dimezzata rispetto a quella del giovane adulto e si riduce ad un terzo a 70 anni. L'esercizio fisico aiuta a contrastare questo calo fisiologico.

Se il calo di GH si manifesta in modo troppo rapido (non fisiologico), nell'adulto si presentano le condizioni di un precoce invecchiamento: si ha una riduzione della massa muscolare e un contemporaneo aumento di quella adiposa (aumenta il rapporto vita/fianchi), si riduce la funzionalità e la massa del cuore, si manifesta bradicardia e compaiono alterazioni metaboliche (insulino-resistenza), una aumentata fragilità ossea, una ridotta tolleranza dell'esercizio fisico e difficoltà nella concentrazione. L'insorgenza precoce di questa sintomatologia, che nell'anziano è "fisiologica", porta ad una qualità della vita ridotta, che causa depressione e scarsa autostima.

Le ragioni di un deficit di GH nell'adulto sono da ricercare in un danno all'ipotalamo o all'ipofisi, causato da tumori, da chirurgia cerebrale o trattamento con radiazioni oppure legato ad un deficit già insorto in età pediatrica.

La diagnosi si ottiene per scarsa risposta nella secrezione del GH (inferiore a 3ug/L) dopo stimolazione farmacologica (preferibilmente mediante test ipoglicemico).

Il trattamento si basa sulla somministrazione di GH ad un dosaggio pari a 0,15-0,3 mg/die per via sottocutanea. In questi casi il controllo della terapia è seguito con il dosaggio della somatomedina C.

ALTRE MALATTIE CHE POSSONO ESSERE TRATTATE CON GH

Sono malattie non inserite nella Nota 39; secondo una disposizione della nota stessa singoli casi possono tuttavia essere valutati da una Commissione, costituita in ogni regione, per una eventuale approvazione al trattamento, che può così essere posto in carico al SSN.

Seguono alcuni esempi:

Sindrome di Noonan

La sindrome di Noonan è caratterizzata da "dismorfismi a penetranza variabile" (alterazioni corporee di tipo genetico non sempre presenti con le stesse caratteristiche). La sindrome colpisce maschi e femmine e può essere ereditaria. Le mutazioni geniche finora conosciute sono 7 e condizionano l'aspetto del bambino e il quadro clinico. La sindrome viene a volte identificata nel genitore solo a seguito di una diagnosi nel figlio. Si stima che la penetranza nella popolazione sia di un caso ogni 2000 individui.

Le principali caratteristiche cliniche dei bambini che ne sono affetti sono le seguenti:

- bassa statura, spesso presente già alla nascita, o comunque a comparsa precoce, entro i primi 3-6 mesi;
- dismorfismi del capo-collo: testa più grande del normale, fronte ampia e alta, palpebre abbassate, aumento della distanza tra gli occhi, impianto basso delle orecchie, affossamento del dorso del naso, collo corto, capelli ricci e con attaccatura posteriore più bassa del normale;
- dismorfismi del tronco: torace ampio, con capezzoli distanziati, più sporgente nella parte superiore e infossato nella parte bassa;
- dismorfismi degli arti: gomito con angolo accentuato (cubito valgo) e dita corte;

- dismorfismi della cute: sono frequenti sulla pelle i nevi, le lentiggini e le macchie caffelatte;
- nei maschietti spesso si verifica il criptorchidismo, cioè la mancata discesa dei testicoli nello scroto;
- alla nascita possono essere presenti delle difficoltà nell'alimentazione.

In alcuni casi la presenza di difetti cardiaci alla nascita può richiedere un intervento di cardiocirurgia correttiva. I difetti cardiaci più frequenti sono: la stenosi (restringimento) della valvola polmonare, la cardiomiopatia ipertrofica (aumento dello spessore della parete del cuore), la coartazione aortica (un anomalo restringimento dell'arco dell'aorta), che può provocare un'importante aumento della pressione arteriosa, le malformazioni della valvola mitrale, o alterazioni del ritmo cardiaco. A volte il bambino con sindrome di Noonan presenta una certa difficoltà nell'apprendimento e un lieve ritardo nell'acquisire le abilità motorie e nel formulare le frasi; in molti casi non vi è ritardo intellettivo. Vanno inoltre segnalati un aumento della probabilità di sviluppare otiti medie e di avere sanguinamenti gengivali, nasali o petecchie sulla pelle e sulle mucose a causa di una riduzione del numero di piastrine congenite.

Che cosa è la petecchia?

La petecchia è una piccola manifestazione cutanea emorragica dovuta alla carenza di fattori della coagulazione. Si presenta come una macchiolina di colore rosso-violaceo, con sede nelle zone dove esiste maggiore pressione idrostatica (arti inferiori) o dove viene esercitata una compressione.

Nei soggetti con questa sindrome si osserva un aumento del rischio di alterazione dei globuli bianchi (disturbi mieloproliferativi) ed in particolare l'insorgenza di leucemia giovanile, che di solito mostrano tuttavia un decorso benigno.

Per eseguire diagnosi di sindrome di Noonan il medico non si basa solo sulle alterazioni somatiche descritte ma ha bisogno di eseguire una

ricerca nel DNA delle caratteristiche mutazioni geniche, ed in alcuni casi anche questo esame può non essere sufficiente.

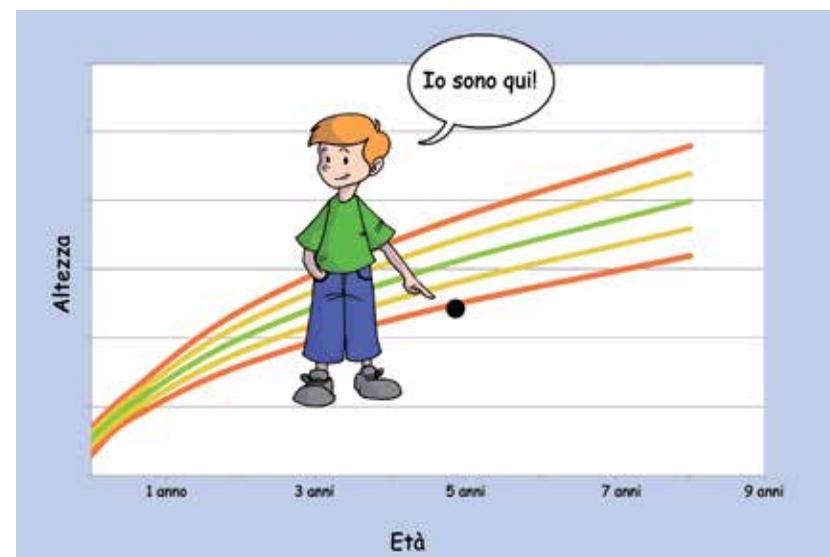
L'uso terapeutico del GH può in alcuni casi migliorare l'accrescimento dei bambini, anche se la presenza di una particolare mutazione genica (la PTPN11) sembra non garantire buoni risultati. La Commissione regionale è chiamata dunque a verificare che sussistano le condizioni per una buona riuscita del trattamento. In alcuni casi l'uso del GH può risultare infatti non solo poco efficace ma controindicato, ad esempio quando è presente una cardiopatia ipertrofica.

Sindrome di Silver-Russell

L'incidenza della sindrome di Silver-Russell è stimata in 1-30 casi ogni 100.000 persone. La sindrome è caratterizzata da un peso molto basso alla nascita e con una bassa statura nella successiva fase di accrescimento. I bambini si presentano sottopeso anche per la scarsità del grasso sottocutaneo e con un ritardo di età ossea compatibile con la bassa statura. La fontanella può chiudersi tardivamente. La circonferenza cranica invece è normale, e per confronto con il resto del corpo più minuto, la testa assume un aspetto di pseudo-idrocefalo. La fronte, larga e prominente, contrasta con un viso triangolare e piccolo, con occhi grandi e caratteristiche sclere blu. Nel 60-80% dei casi è stata osservata asimmetria degli arti e sono spesso presenti la brachidattilia (dita corte) e/o la clinodattilia (incurvamento delle dita) del mignolo della mano. Le tappe dello sviluppo motorio sono lievemente rallentate e solo in casi rari si può riscontrare un lieve deficit cognitivo. La sindrome non riconosce un difetto genetico specifico e le modalità di trasmissione ereditarie possono essere diverse. A volte la trasmissione del difetto avviene casualmente (sporadicità) in altri sono presenti casi familiari. La sindrome può essere confusa con altre patologie rare e la diagnosi si basa solo sui criteri clinici, per l'assenza di test genetici specifici. Sebbene gli individui affetti da questo disturbo siano piccoli alla nascita e rimangano piccoli nell'età adulta, la maggior parte dimostra una velocità di crescita normale. Raramente è stata descritta una carenza di ormone della crescita, ma i pazienti con Silver-Russell trattati con GH possono migliorare la loro altezza definitiva se trattati con le stesse modalità della sindrome di Turner.

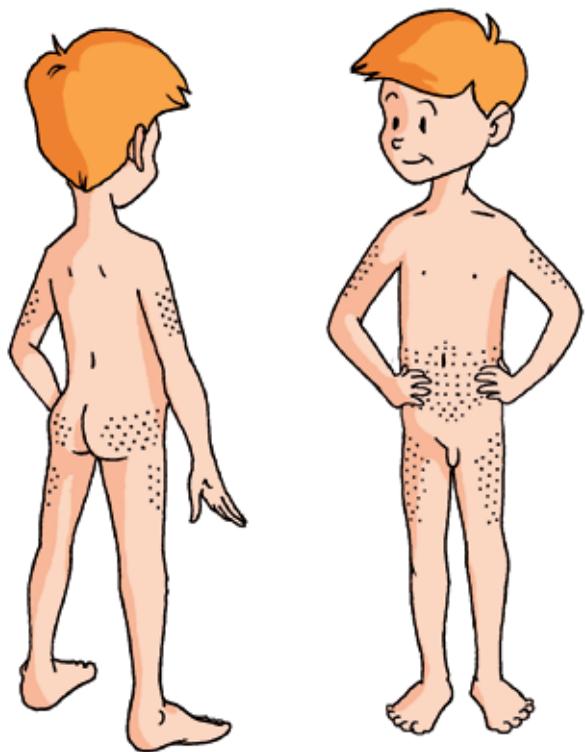
QUANDO SI INTERVIENE?

QUALI SONO I RISULTATI CHE SI POSSONO ATTENDERE?



La terapia sostitutiva o farmacologica (a dosi più alte) è proposta dallo specialista endocrinologo pediatrico solo quando sono stati eseguiti tutti gli accertamenti che confermano la produzione deficitaria di GH in un bambino che di norma si presenta con bassa statura, riduzione della velocità di crescita e un ritardo osseo.

L'ormone della crescita va somministrato tutti i giorni per mezzo di iniezioni sottocutanee.



I puntini indicano le sedi di iniezione.

L'iniezione va eseguita alla sera, prima di andare a dormire. Il dosaggio del GH è calcolato sul peso del bambino e regolato sulla base della velocità di crescita. La dose prescritta tende quindi ad aumentare con il passare del tempo e con l'accrescimento corporeo.

Lo scopo del trattamento è quello di:

- assicurare una altezza definitiva adeguata;
- assicurare un buon sviluppo della massa muscolare sia scheletrica che cardiaca;
- evitare al bambino il disagio psicologico derivante dalla bassa statura;
- ridurre il rischio di aumento di mortalità per cause cardiovascolari nell'età adulta.

È necessario che il paziente in terapia sia attentamente seguito e monitorato da un centro specializzato di Endocrinologia pediatrica. Nella maggior parte dei casi la terapia viene interrotta dopo il completamento dello sviluppo puberale.

Nei casi di grave carenza ormonale, la terapia deve invece essere proseguita anche in età adulta, sia pure con dosaggi e frequenze di somministrazioni differenti rispetto a quelli utilizzati in età pediatrica.



IL GH PUÒ FARE MALE? PUÒ DARE DEGLI EFFETTI NEGATIVI?

Gli effetti collaterali della terapia con GH sono pochi e vengono riportati con frequenza rara e quasi sempre sono transitori e risolvibili, pertanto l'utilizzo dell'ormone è considerato sicuro. Essi sono:

- La possibilità di un aumento benigno e transitorio della pressione intracranica, controllabile però con la sospensione temporanea della terapia o la riduzione del dosaggio e che si manifesta con cefalea continua. È consigliabile iniziare il trattamento, con dosaggio ridotto nelle prime 2 settimane per poi passare al dosaggio pieno.
- Epifisiolisi femorale (distacco della cartilagine di coniugazione dalla restante parte dell'osso) e lieve edema periferico transitorio (arti inferiori).
- Una transitoria ritenzione di sodio con edema e sindrome del tunnel carpale (frequente neuropatia dovuta alla compressione causata dall'edema del nervo mediano del polso) più frequente tra gli adulti ed eccezionale in età pediatrica.
- Intolleranza ai carboidrati nei bambini con aumento della secrezione insulinica o iperinsulinismo (in genere l'iperinsulinismo scompare con la sospensione della terapia alla fine del trattamento).
- Raramente durante il trattamento è stata segnalata la comparsa di neoplasie, tuttavia tale rischio sembra essere correlato ad una predisposizione allo sviluppo di tumori insita nel paziente stesso. Infatti la terapia con GH non aumenta il tasso di incidenza di recidive nei soggetti trattati con successo per lesioni neoplastiche e in terapia sostitutiva con GH.

Indubbiamente i bambini sottoposti a trattamento con GH devono essere seguiti durante tutto il periodo del trattamento da un endocrinologo pediatrico e per qualche periodo anche dopo la sospensione del GH. Il medico nei controlli periodici dovrà valutare non solo la crescita dei pazienti, ma anche monitorare i livelli sierici di IGF-1, di tiroxina libera

(FT4), di emoglobina glicata, di glicemia, di insulinemia, l'età ossea e, infine, valutare l'eventuale comparsa di effetti collaterali.

("Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee" - *Thomas A. Wilson, Susan R. Rose et al*, J Pediatr 2003; 143:415-21)

COSA NE PENSA LO PSICOLOGO SULLA CONDIZIONE EMOTIVA NEL BAMBINO DI BASSA STATURA?

Tutte le condizioni che intaccano la naturale spinta evolutiva alla crescita rappresentano una fonte di stress e di possibile disagio per i bambini e per gli adulti che lo accudiscono (“adulti significativi” come i genitori ed i nonni).

Si pensi alle più comuni forme di esortazione e/o di elogio che gli adulti rivolgono ai bambini: “Coraggio, mangia, che devi diventare grande!”; oppure, con concitato entusiasmo: “Ma come sei diventato grande!”.

Il “diventare grandi” rappresenta il progetto di vita di ogni bambino e la *statura* l'aspetto più evidente di questo obiettivo.

In adolescenza esso raggiunge il suo picco di realizzazione, gravitando attorno alle delicate e turbolenti questioni dello sviluppo puberale e sessuale.

La statura, tuttavia, rappresenta il primo dato concreto e una delle primissime informazioni che si impongono agli occhi degli altri e di se stessi, quando ci si pone di fronte a uno specchio; di solito ad essa si associano giudizi valoriali che attribuiscono una valutazione positiva all'alta statura, in termini di bellezza, successo e apprezzabilità, e una valutazione negativa alla bassa statura in termini diametralmente opposti.

Una tale comune tendenza di attribuzione, si inserisce in un'epoca storico-culturale in cui vige il mito dell'immagine, permeato dai “*must*” dell'omologazione (necessità di imitare dei modelli) e della perfezione a tutti i costi.

Ritengo utile e prezioso inserire una riflessione sugli aspetti psicologici, sociali e relazionali legati alla bassa statura, esplicitando alcune importanti premesse.

1) In assenza di sufficienti condizioni organiche e/o psicologiche che diano significatività clinica alla bassa statura, quest'ultima non è, e non può essere considerata o trattata come una malattia da curare o da combattere, ma piuttosto una semplice variante del normale pattern di crescita.

Questa premessa vuole richiamare alla responsabilità di tutti gli adulti significativi e di quanti lavorano nel campo dell'educazione e della promozione della salute ad andare contro-corrente, nella direzione di un recupero di quei valori e di quegli strumenti che restituiscano dignità e legittimazione all'unicità e all'irripetibilità di ogni essere umano.

2) Pur in presenza di condizioni mediche e/o psicologiche che giustifichino un intervento di natura farmacologica allo scopo di migliorare il problema della bassa statura, questo intervento non può essere disgiunto da una presa in carico più globale, allo scopo di garantire una crescita non solo fisica, ma anche psico-affettiva e psico-relazionale.

Solo in questo modo è possibile affrontare il problema della bassa statura senza cadere in trappole riduzionistiche e in atteggiamenti collusivi rispetto a quei valori che alienano l'essere umano da se stesso e che allontanano dalla realizzazione di una cultura di promozione della salute, così come globalmente intesa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

L'OMS parla di “Promozione della salute” come di un processo socio-politico globale, che investe non soltanto le azioni finalizzate al rafforzamento delle capacità e delle competenze degli individui, ma anche quelle azioni volte a modificare le condizioni sociali, ambientali ed economiche, in modo tale da mitigare l'impatto che esse hanno sulla salute del singolo e della collettività. La promozione della salute è intesa, in definitiva, come il processo che consente alle persone di acquisire un maggior controllo dei fattori determinanti della salute e, di conseguenza, di migliorarla.

Da questa definizione emergono già alcune importanti linee-guida rispetto agli interventi che si possono attuare di fronte ai più comuni problemi che si riscontrano nei bambini con bassa statura, a prescindere dalle sue cause.

La bassa statura sembra influire sulla percezione che il bambino ha di Sé e sulla percezione da parte dell'ambiente familiare e scolastico, che

rimanda a un'immagine di immaturità e di inadeguatezza. Il bambino di bassa statura viene facilmente percepito come "piccolo", più piccolo rispetto all'età anagrafica e questo può portare i genitori a porsi in relazione con lui con un atteggiamento che non favorisce il processo di autonomia e di responsabilizzazione.

Inoltre l'atteggiamento protettivo, che normalmente si riserva a un bambino "piccolo", rischia di diventare iper-protettivo se non è in sintonia con l'età anagrafica del bambino, perpetuando un circolo vizioso di dipendenza.

Nella presa in carico di bambini con bassa statura può diventare prezioso, quindi, un supporto psico-educativo rivolto ai genitori, che permetta loro, anzitutto di migliorare e/o aumentare la consapevolezza dell'immagine che essi hanno del loro bambino, per poi adeguarla all'età anagrafica e poter mobilitare atteggiamenti e comportamenti nuovi, volti alla promozione di una maggiore autonomia e indipendenza del figlio.

Un'altra caratteristica spesso riportata dai genitori di bambini con bassa statura è una maggiore aggressività dei bambini, che può assumere le forme di un'aggressività attiva o passiva, verso se stessi o verso gli altri, o al contrario forme di chiusura e ritiro sociale, comportamenti che spesso i genitori fanno fatica a capire e a gestire. Così come i sintomi fisici sono il segnale di un qualcosa, anche le manifestazioni comportamentali "significano" sempre qualcosa. E spesso l'aggressività nei bambini, come anche il silenzio o il ritiro sociale, esprimono sentimenti e vissuti di rabbia; rabbia che spesso rappresenta solo la punta di un iceberg sotto il quale si celano altri sentimenti di inferiorità, di scarsa autostima, di paura di non farcela.

Dare voce a queste emozioni può rappresentare, a questo punto, l'unico modo per evitare che diventino "emozioni agite" in modo disfunzionale nella relazione con se stessi e con gli altri, genitori o coetanei.

Un percorso di sostegno psicologico al bambino e/o alla famiglia può configurarsi come spazio di "alfabetizzazione emotiva", e di mediazione di modalità comunicative maggiormente funzionali alla crescita e all'instaurarsi di relazioni gratificanti in famiglia e con i coetanei.

Un'altra comune caratteristica riportata dalla letteratura riguarda poi la presenza di maggiori difficoltà scolastiche e di apprendimento nei bambini con bassa statura, in assenza di deficit intellettivi. È facilmente deducibile lo stretto legame tra questo tipo di difficoltà e la situazione emotiva e relazionale del bambino con bassa statura, rimandandogli continuamente un'immagine di Sé inadeguata e concorrendo allo sviluppo di una bassa autostima.

Se si pensa alla quantità di tempo che i bambini trascorrono a scuola, si intravede l'importanza di interventi di sensibilizzazione, di formazione e di supervisione nelle scuole che rendano, le stesse, luoghi di espressione delle potenzialità dei bambini e dei ragazzi, oltre che di valorizzazione delle differenze.

Purtroppo le strutture scolastiche e sociosanitarie, che potrebbero intervenire attivamente al di fuori del nucleo familiare, non hanno sempre la possibilità/i mezzi e gli operatori con formazione adeguata necessari a proteggere ed educare adeguatamente il bambino di bassa statura. Auspicio pertanto che gli approcci multidisciplinari, di cui tanto si parla, non rimangano progetti scritti sulla carta ma diventino una realtà, o meglio si trasformino in una "responsabilità socio-politica", per riprendere le parole dell'OMS, nella quale ciascuno agisca con le sue specifiche competenze, nei limiti delle proprie possibilità e con il proprio particolare e unico modo di essere al mondo.

Nota 39 AIFA

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

Età evolutiva

- bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico-auxologici e di laboratorio

I: Parametri clinico-auxologici:

- a. statura < -3DS oppure statura < -2DS e velocità di crescita/anno < -1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità;
oppure
- b. velocità di crescita/anno < -2DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS);
oppure
- c. malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisarie dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto II;

II: Parametri di laboratorio:

- a. risposta di GH < 10 µg/L a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti (la risposta ad un solo test farmacologico >10 µg/L

esclude la diagnosi di deficit di GH);

oppure

- b. risposta di GH < 20 µg/L nel caso uno dei due test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + pidostigmina.

Altre condizioni dove il trattamento con rGH viene concesso in età pediatrica

- **sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata**
- **deficit staturale nell'insufficienza renale cronica**
- **soggetti prepuberi affetti dalla sindrome di Prader Willi (PWS), geneticamente dimostrata, con Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) < 95°, normale funzionalità respiratoria, non affetti da sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno**
- **bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA - Small for Gestational Age) con età uguale o superiore a 4 anni**

Per poter accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:

- *peso alla nascita nei nati singoli uguale o inferiore a -2 DS (< 3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di Gagliardi (Gagliardi L, et al. "Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale". Riv Ital Pediatr (IJP) 1999; 25: 159-69) e comunque inferiore a 2500 g*
- *età al momento della proposta di somministrazione del GH uguale o superiore ai 4 anni*
- *statura inferiore o uguale a -2,5 DS*

e velocità di crescita inferiore al 50° centile

- *autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH*

Considerando la relativa limitata esperienza del trattamento con GH negli SGA in Italia, l'autorizzazione al trattamento con rGH in soggetti SGA è concessa per 2 anni previa verifica ed autorizzazione da parte delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH appartenenti alla residenza del paziente. Dopo 2 anni di terapia, il proseguimento terapeutico potrà essere nuovamente autorizzato dalle Commissioni Regionali dopo una verifica dei risultati clinici ottenuti nel periodo di trattamento.

In caso di mancata istituzione della Commissione Regionale, la proposta al trattamento con GH da parte del centro prescrittore dovrà essere indirizzata alla Commissione preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH presso l'Istituto Superiore di Sanità, che dovrà dare una risposta al centro prescrittore entro trenta giorni dal ricevimento della richiesta.

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 terapia con GH nelle seguenti patologie:

- **sindrome di Turner**
- **insufficienza renale cronica**

- **sindrome di Prader Willi**
- **soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA)**

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie:

- **deficit di GH causato da mutazione genetica documentata**
- **panipopituitarismo con difetto di secrezione ormonale multiplo di almeno tre ormoni ipofisari**

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 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT)**
oppure
- **risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + arginina**

Età adulta

È indicata la terapia con rGH in soggetti adulti, di età superiore a 25 anni, con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica <3 µg/L o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, nei casi di:

- **ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni)**
- **ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari**

Background

Età evolutiva

In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto

II), la terapia può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH in base alle più recenti acquisizioni scientifiche in materia.

Per il monitoraggio della prescrizione è necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni d'età, che è stimabile, in base ai dati della letteratura scientifica internazionale degli ultimi 20 anni, in 1:2000 (tasso di esposizione al trattamento). Va, inoltre, tenuto conto che la coorte dei soggetti affetti dalle principali patologie, per cui è indicata la terapia con GH, è sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio.

Età adulta

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualità di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un *fattore di rischio* per complicanze cardiovascolari. In particolare, è stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari. Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta <3 µg/L dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di *controindicazioni* al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del sistema nervoso centrale, età avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati con limiti di normalità appropriati alla loro potenza.

Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH è dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH < 9 µg/L. Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Evidenze disponibili

In base alle evidenze della letteratura, all'approvazione da parte di Food and Drug Administration e EMEA e alla luce del documento della Consensus Conference ad hoc (J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 804-10), si ritiene opportuno inserire in fascia A l'indicazione al trattamento con GH nei bambini nati SGA sotto supervisione delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Particolari avvertenze

L'Istituto Superiore di Sanità si fa carico della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (GH) in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Tali commissioni sono preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello locale e a tal fine hanno libero accesso ai dati relativi ai residenti della propria regione. La compilazione del Registro da parte dei Centri prescrittori è necessaria e indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte del Servizio Sanitario Nazionale. Annualmente l'Istituto Superiore di Sanità provvederà a redigere un rapporto e ad inviarlo all'Agenzia Italiana del Farmaco e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità.

Bibliografia

1. Badaru A, et al. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. Trends Endocrinol Metab 2004; 15: 252-8.
2. Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. J Endocrinol Invest 2003; 26: 54-63.
3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 379-81.
4. 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.
5. Dahlgren J, et al. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. Ped Reseach 2005; 57: 216-22.
6. Dattani M, et al. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. Lancet 2004; 363: 1977-87.
7. Gagliardi L, et al. Standard antropometric neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale. Riv Ital Pediatr (IJP) 1999; 25: 159-69.
8. Hoffman DM, et al. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. Lancet 1994; 344: 482-3.
9. Lissett CA, et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. Clin Endocrinol 1999; 51: 551-7.
10. Maghnie M, et al. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. J Endocrinol Invest 2004; 27: 496-509.
11. Rosilio M, et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. Eur J End 2005; 152: 835-43.
12. Tanaka T, et al. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. Growth Horm IGF Res 2002; 12: 323-41.
13. Clayton PE, et al.; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. Eur J Endocrinol 2005; 152: 165-70. Review.
14. Maghnie M, et al. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. Eur J Endocrinol 2005; 152: 589-96.
15. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Eur J Endocrinol 2007; 157: 695-700.
16. Corneli G, et al. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. Eur J Endocrinol 2007; 157: 701-8.
17. Ghigo E, et al. Diagnosis of adult GH deficiency. Growth Horm IGF Res 2008; 18: 1-16. Epub 2007 Sep 4. Review.

Link utili:

A.Fa.D.O.C.
sito istituzionale **www.afadoc.it**
forum **www.afadoc.org**

Ministero della Salute
www.salute.gov.it/malattieRare

Istituto Superiore di sanità:
Centro nazionale malattie Rare
www.iss.it/cnmr

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)
www.agenziafarmaco.it

Centro Regionale per le Malattie Rare
www.malattierare.regione.veneto.it

Registro Nazionale Assuntori
di ormone della crescita
www.iss.it/rnoc

Associazione Italiana
Sindrome di Noonan Onlus
www.angelinoonan.it

Indirizzi di posta elettronica degli autori:

Greggio Nella A.: endocrinologia@padiatria.unipd.it
Tosetto Ilaria: ilaria_tosetto@alice.it
D'Aprile Roberta: roberta.daprile@gmail.com
Cuccarolo Giuliano: endocrinologia@pediatria.unipd.it
De Paolis Simone: simidp@fastwebnet.it

Finito di stampare nel mese di gennaio 2012
presso Grafiche Turato, Rubano (Pd)

A.Fa.D.O.C. onlus è l'unica associazione italiana che si occupa di patologie il cui denominatore comune, in età pediatrica, è l'ormone della crescita.

Sostiene moralmente e psicologicamente le famiglie e i pazienti, aiutandoli a superare l'impatto della diagnosi e accompagnandoli durante tutto il percorso della terapia che, in alcuni casi, può durare tutta la vita.

La rarità di queste patologie, spesso causa di disagio psicologico necessita sicuramente di maggiore attenzione e assistenza.

L'associazione ha carattere nazionale, non ha scopo di lucro e persegue esclusivamente finalità di solidarietà sociale con i seguenti obiettivi:

- l'**assistenza** a persone con deficit dell'ormone della crescita (*nanismismo ipofisario, panipopituitarismo*) o che lo usano per scopi terapeutici (*sindrome di Turner, insufficienza renale cronica, pubertà precoce, SGA (small for gestational age), ecc.*), e con *sindrome di Ehlers-Danlos*.
- la diffusione dell'**informazione** al fine di favorire la diagnosi precoce di queste patologie e l'aggiornamento sulle terapie;
- la **ricerca scientifica** relativa ai problemi posti da queste patologie;
- la promozione dello **studio** delle patologie che utilizzano l'ormone della crescita per scopi terapeutici.



Associazione Famiglie di Soggetti con Deficit
dell'Ornone della Crescita ed Altre Patologie

**Dai una mano anche tu
per farci crescere!**

PER SOSTENERE LE NOSTRE ATTIVITÀ

Conto corrente postale n. 15577356

Conto corrente bancario

Unicredit Banca - ag. Viale Trieste, Vicenza

IBAN IT 12 G 02008 11811 000003741663

intestati ad A.F.a.D.O.C. onlus - via Vigna, 3 - 36100 Vicenza

QUOTA ASSOCIATIVA ANNUALE

€ 30,00

PER DONARE IL 5 PER 1000

Codice fiscale 92073110287

Publicazione realizzata con il contributo di

FERRING

FARMACEUTICI