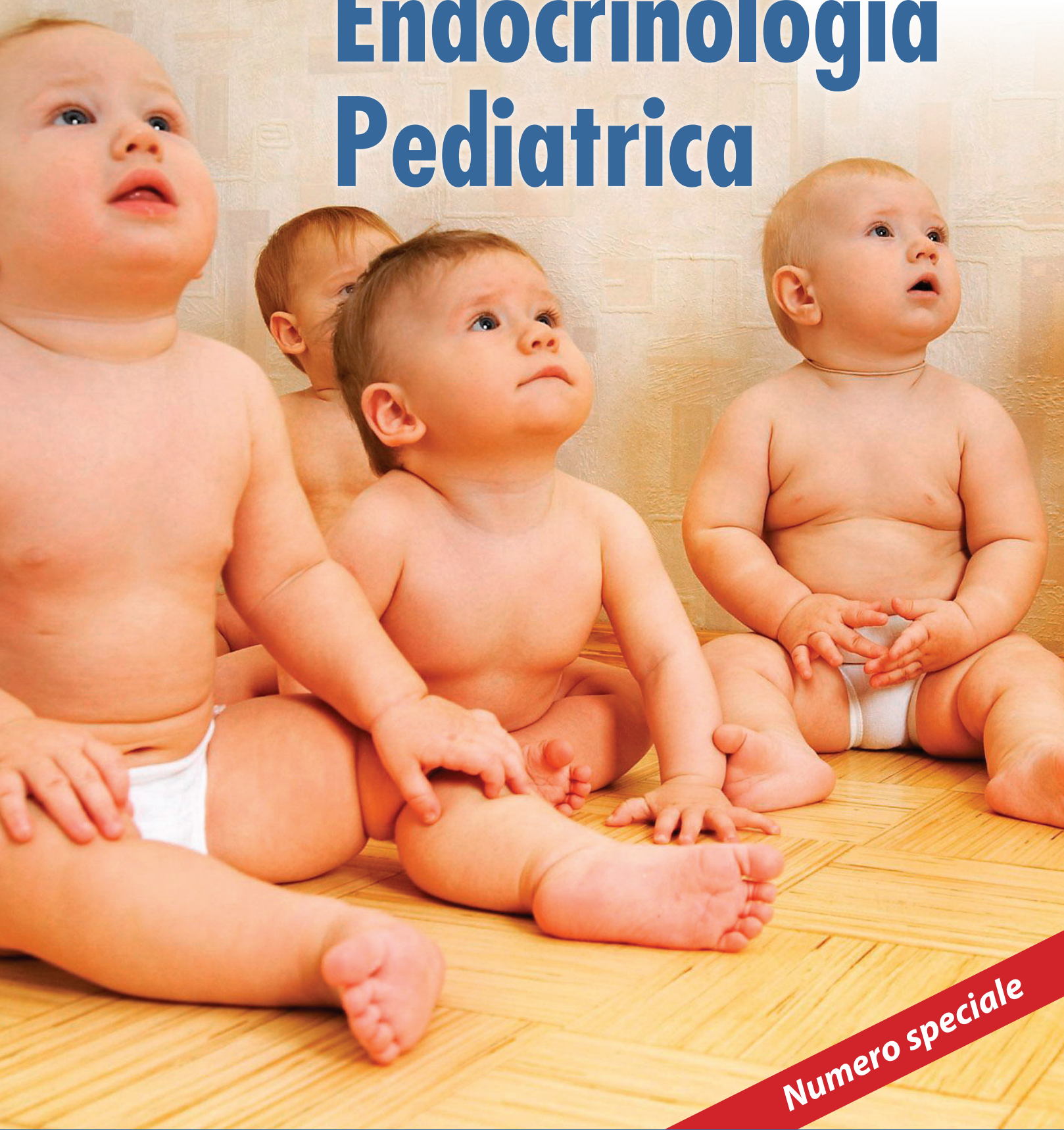
Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE

Endocrinologia Pediatrica



Numero speciale

VALUTARE IN SANITÀ
Rivista Scientifica
Registrazione presso il Tribunale di Bari
n.36 del 24/09/09

www.valutareinsanita.it

Direttore Responsabile
Maddalena Milone

Direzione, redazione e pubblicità
Meeting Planner s.r.l.
Via Alberotanza, 5
70125 Bari - Italia
Tel. 080 9905360
Fax 080 9905359
e-mail: info@meeting-planner.it
website: www.meeting-planner.it

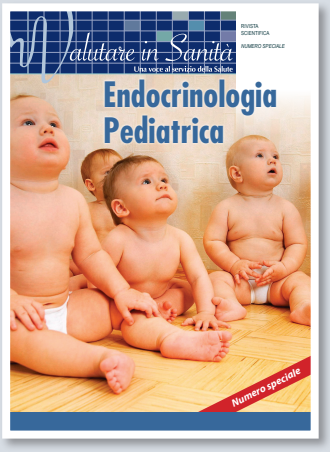
Editore
Meeting Planner s.r.l.
Via Alberotanza, 5 - 70125 Bari

Stampa
Mediatipo s.r.l.
Via delle Margherite, 26
70026 - Modugno (BA)

La Direzione non si assume la responsabilità dei contenuti delle inserzioni pubblicitarie.
È vietata la riproduzione, anche parziale, dei testi.
D.Lgs. n.196/2003 Tutela della Privacy – Informativa: Responsabile del trattamento Meeting Planner s.r.l.
Tutte le richieste di consultazione, modifica, integrazione e cancellazione dei dati personali dovranno essere inviate a Meeting Planner s.r.l.

Numero chiuso in redazione il 30/06/2016

Sommario



04 La Bassa Statura Idiopatica e difetto del gene SHOX

08 Il trattamento del ritardo di crescita e pubertà
Valutazione dell'iter diagnostico e terapeutico

13 La terapia sostitutiva nella Sindrome di Klinefelter

AUTORE:
Dott. Marco Cappa - Dipartimento Universitario-Ospedaliero
Unità Operativa di Endocrinologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

La Bassa Statura Idiopatica e difetto del gene SHOX

Introduzione

Il problema staturale è uno dei principali motivi di consulto del pediatra da parte dei genitori e la motivazione più frequente di consulto specialistico.

Dal 1985 in poi da quando l'ormone della crescita estratto da ipofisi di cadavere, è stato sostituito con quello ricombinante (recGH), la terapia con recGH ha iniziato ad avere un ruolo importante per migliorare la statura dei pazienti che ne hanno effettivamente bisogno.

Il problema fondamentale è quello di individuare chi sicuramente ha necessità di terapia rispetto a quelli che anche se trattati ne avranno solo un minimo o nullo vantaggio. Per analizzare il problema è prima di tutto necessario comprendere chi dobbiamo studiare e chi eventualmente trattare. Concetti generali di auxologia sono indispensabili prima di discutere di eventuale terapia.

La statura è un parametro dotato di un'ampia variabilità interindividuale, tanto che non si può parlare di statura "normale" in senso assoluto, ma di statura compresa nell'ambito della variabilità statisticamente normale in una determinata popolazione. Tale range è compreso tra il 3° ed il 97° centile (circa ± 2 SD). Si definisce quindi bassa statura quella inferiore al 3° centile, alta statura quella al di sopra del 97°. Poiché la crescita del bambino è la risultante della continua e complessa interazione tra fattori genetici ed ambientali, la statura di un bambino deve essere valutata anche in relazione a quella dei suoi genitori.

I fattori ambientali più importanti in grado di influenzare l'accrescimento sono lo stato nutrizionale, l'equilibrio psicoaffettivo e lo stato di benessere generale. Sebbene oggi la diagnosi possa essere chiarita nella maggior parte dei bambini, in alcuni casi la causa della bassa statura rimane non spiegata, nonostante tutte le più moderne indagini. Circa il 90% dei bambini con ritardo staturale non sono in realtà affetti da alcuna patologia, ma presentano varianti fisiologiche del processo di crescita.

La valutazione auxologica di un bambino prevede oltre ad un'attenta anamnesi personale e familiare ed all'esame obiettivo la raccolta di alcuni parametri fondamentali.

Statura: la posizione del bambino è il primo punto fondamentale per una corretta valutazione.

Velocità di crescita: è l'indicatore più sensibile della salute di un bambino. Si esprime in cm/anno e si confronta su apposite curve di riferimento

Statura parentale: è la statura media compresa tra le stature dei genitori, si calcola:

$$\frac{\text{statura madre + statura padre} \pm 13\text{ cm (+13 cm se maschio; - 13 cm se femmina)}}{2}$$

Circonferenza cranica: va controllata sempre alla prima visita ed ad ogni controllo nei primi due anni di vita.

Peso e BMI *(peso in Kg/altezza in m^2)*: meno significativi della statura nella valutazione della crescita se molto ridotto il BMI può indicare malnutrizione o malassorbimento, ma nella maggioranza dei casi la magrezza è costituzionale. L'obesita associata a bassa statura può invece essere segno di ipotiroidismo, ipercortisolismo, sindrome di Prader-Willi o altre obesità genetiche. Per la valutazione del BMI in età pediatrica esistono specifiche curve di riferimento, i valori non sono infatti paragonabili a quelli dell'adulto 1).

Età ossea: valutata per confronto con specifici atlanti di riferimento (Greulich-Pyle, Tanner TW2, TW3). Il ritardo dell'età ossea è una caratteristica comune a molti quadri di bassa statura, non è da solo indicativo di patologia.

Le proporzioni corporee: utili per definire il sospetto di bassa statura da anomalie scheletriche. La più utile misura delle proporzioni corporee è rappresentata dal rapporto tra lunghezza del tronco e lunghezza delle gambe.

Le cause fisiologiche di bassa statura sono:

Il ritardo costituzionale di crescita (RCC) che è una variante del normale processo accrescitivo, caratterizzata da deficit staturale modesto (statura inferiore al bersaglio genetico, ma di solito superiore al 3°-5° centile), ritardo dell'età ossea. In questi bambini il peso alla nascita è normale, nei primi 2-3 anni di vita si osserva un rallentamento della crescita, in seguito il soggetto cresce regolarmente lungo i centili più bassi della norma fino all'epoca prepuberale, periodo in cui si verifica un ulteriore e spesso vistoso rallentamento della velocità di crescita. La gran parte di questi bambini presenta infatti anche un ritardo puberale, lo spurt di crescita risulta più tardivo, la statura definitiva è normale, ma viene raggiunta in epoca successiva rispetto ai coetanei. Si tratta spesso di una condizione ereditaria, nell'anamnesi familiare è spesso presente una madre con menarca tardivo o un padre che ricorda di aver continuato a crescere dopo i 17-18 anni di età. Talvolta può determinare difficoltà diagnostiche per l'importante rallentamento della velocità di crescita e la ridotta secrezione di GH ai test da stimolo cosiddetti classici.

La bassa statura familiare (BSF)

Questi bambini si presentano con ritardo staturale variabile da modesto a severo, età ossea compatibile con l'età anagrafica ed anamnesi familiare positiva per bassa statura (uno o entrambi i genitori con statura inferiore al 3° centile). Il peso alla nascita è normale, nei primi 2-3 anni si osserva un rallentamento in seguito al quale il

soggetto si porta sul centile familiare. In seguito la velocità di crescita riprende ed il bambino continua a crescere sui centili più bassi. La pubertà comincia in epoca regolare e la statura definitiva risulta ai limiti bassi della norma, ma compresa entro il bersaglio genetico (1).
Negli ultimi anni l'importanza del bersaglio genetico è stata ampiamente ridiscussa, è infatti possibile che la bassa statura dei genitori dipenda dallo stesso disturbo che ha provocato il ritardo di crescita del figlio. Gli studi di genetica molecolare hanno messo in luce l'esistenza di difetti dell'ormone della crescita ereditari legati a mutazioni del gene del GH o del suo recettore. Inoltre genitori di bassa statura possono in realtà essere affetti da displasie ossee a fenotipo lieve, con disarmonie corporee poco o per nulla evidenti; la gran parte di queste condizioni sono come è noto autosomiche dominanti. Alcune forme di displasia ossea tipo l'ipocondroplasia o il difetto del gene SHOX di cui accenneremo dopo.
Negli Stati Uniti molto pragmaticamente definiscono l'insieme di condizioni con bassa statura che non hanno una causa riconoscibile come bassa statura idiopatica (ISS) la condizione clinica caratterizzata da un'altezza <-2 SDS con peso e lunghezza alla nascita normali, normali proporzioni corporee e assenza di disturbi endocrini, psicosociali o nutrizionali.
Nel 2003 la FDA americana ha inserito la ISS tra le condizioni trattabili con ormone della crescita con queste indicazioni: statura <-2.25 SD, ritmo di crescita tale da non consentire il raggiungimento di una statura da adulto nel range di normalità, bambini nei quali non si sia ancora verificata la saldatura delle epifisi.
Sono stati pubblicati oltre 20 lavori sulla terapia con GH nella ISS. Di questi solo 3 erano studi controllati. I risultati di questi studi hanno dimostrato che i bambini trattati hanno una statura definitiva superione a quella dei bambini non trattati con una differenza compresa tra 06 e 1.2 SDS (2). Tuttavia, la risposta è risultata estremamente variabile e non prevedibile. Sono stati pubblicati dati sui criteri per definire la risposta alla terapia in pazienti con deficit di GH, in pazienti nati SGA e nella sindrome di Turner, ma non esistono dati simili per la ISS.
In conclusione si può affermare che la terapia con GH in bambini con ISS produce un modesto incremento della statura da adulto, ma, come già detto, la risposta non è prevedibile. I risultati degli studi dimostrano che la terapia non rende un bambino con ISS un adulto alto. I bambini trattati tuttalpiù diventano poco più alti dei non trattati. Finora non si sono registrati effetti collaterali di rilievo. L'età e la statura all'inizio della terapia, l'età ossea, il target, la velocità di crescita, la dose di GH e la risposta nel primo anno possono influenzare la statura finale.
Dal 1985, da quando si è passati dal GH estrattivo al GH ricombinante, si è assistito ad una serie di nuove indicazioni al suo utilizzo, per una superiore disponibilità e per la possibilità di una migliore analisi della bassa statura. Patologie quali la sindrome di Turner, la insufficienza renale cronica, la sindrome di Prader Willi, il bambino nato piccolo per l'età gestazionale sono gradualmente entrati nella lista delle patologie che possono essere trattate con l'ormone della crescita. In altri paesi anche la bassa statura idiopatica (USA) e l'acondroplasia (Giappone) sono suscettibili di trattamento con GH. Tentativi con l'ormone della crescita anche in condizioni non associate con la bassa statura sono state inserite nel gruppo delle patologie ammissibili al trattamento come il GHD in età adulta e sempre negli stati uniti la sindrome da malnutrizione del paziente con infezione da HIV, recentemente il 22-2-2011, l'AIFA ha concesso l'autorizzazione al trattamento con GH dei pazienti con deficit del gene SHOX, basandosi su una serie di evidenze che mostravano l'efficacia del trattamento.
Lo scopo principale della terapia con GH è:
a) normalizzazione del ritmo di crescita;
b) raggiungimento di una statura finale normale;
c) correzione delle eventuali anomalie metaboliche.
È ben nota la relazione tra statura e cromosomi sessuali, dimostrata dalle caratteristiche fenotipiche di alcune sindromi cromosomiche.
Il numero dei cromosomi X influenza la statura: un aumento dei cromosomi sessuali determina alta statura (es. sindrome di Klinefelter), viceversa il deficit determina bassa statura (es. sindrome di Turner).
Diversi studi di citogenetica su delezioni terminali del braccio corto dei cromosomi X e Y e correlazioni genotipo-fenotipo hanno suggerito che uno o più geni rilevanti per la crescita risiedano nella regione pseudoautosomale (PAR 1) dei cromosomi sessuali.
Rao et al. dimostrarono che un intervallo di 170 kb era deleto in 36 individui con bassa statura portatori di riarrangiamenti cromosomici su Xp22.3 e Yp11.3 (3).
Il gruppo di Ellison isolò un gene dalla stessa regione. Entrambi i gruppi suggerirono che esso potesse essere coinvolto nel fenotipo della bassa statura della sindrome di Turner (4).
Il gene fu chiamato Short Stature Homeobox-containing gene (gene della bassa statura contenente homeobox – SHOX). In relazione al grado di difetto genico si possono avere quadri clinici differenti quali la Sindrome di Léri-Weill (discondrosteosi di Léri-Weill), la displasia mesomelica di Langer, la sindrome di Turner, la bassa statura idiopatica (5,6,7).
L'aploinsufficienza è presente in percentuale differente nelle varie patologie indicate in particolare incide in circa il 2-5% dei casi di bassa statura idiopatica, il 22% se alla bassa statura si aggiunge una disarmonia delle proporzioni corpo/arti, il 67% se si ha l'anomalia di Madelung, il 100%, ovviamente nei casi di monosomia X dove è completamente assente un aplotipo SHOX.
Nella **tabella 1** è indicata la frequenza di anomalie del gene SHOX riscontrate in differenti popolazioni di bambini con bassa statura cosiddetta idiopatica.

In un altro lavoro del gruppo della Rappold veniva indicato che su una casistica di 740 bambini di bassa statura il 4,9% (n. 36) dei bambini mostravano una anomalia del gene SHOX e che di questi lo 0,7% (n. 5) avevano una mutazione puntiforme, mentre il 3,1% (n. 23) avevano una delezione PAR1 che includeva il gene SHOX, e l'1,1% (n. 8) la delezione del PAR1 "downstream" (8).
Valutata questa frequenza nasceva il problema di chi sottoporre all'indagine genetica per ridurre il numero d'indagini molecolari negative che rimanevano ancora molto elevate. A tale scopo è stato applicato un criterio clinico atto a individuare le anomalie geniche in relazione al fenotipo, utilizzando il rapporto altezza seduta/altezza si è portata la frequenza della positività dell'indagine molecolare dal 5 al 22%. Utilizzando le apposite tabelle messe a punto da Binder et al. si può avere un parametro clinico da sfruttare per migliorare l'individuazione dei pazienti patologici (4). Nella **tabella 2** sono indicati le caratteristiche cliniche più frequentemente evidenziabili in pazienti con bassa statura idiopatica che poi sono risultati SHOX D.
Nella **Tabella 3** ripresa dal lavoro della Rappold sono evidenziati i parametri antropometrici che possono permettere una chiara differenziazione.
Nel lavoro Rappold è chiaramente evidente come è possibile stabilire uno score clinico su cui basarsi per avere una maggiore sensibilità alla diagnosi molecolare. Pertanto uno score > 7 è fortemente indicativo per un sospetto di SHOX-D, ed il bambino che presenta tale score deve essere sottoposto all'indagine molecolare (8).
Ovviamente la morfologia dell'apparato osteo-articolare in particolare dell'avambraccio e polso sono fondamentali per confermare l'ipotesi diagnostica clinica. Alcuni segni quali la incurvatura anomale del radio (anomalia di Madelung) o la lucentezza della epifisi distale del radio sono utili per poter arrivare alla diagnosi con maggiore precisione. È però da segnalare che alcuni segni radiologici chiaramente evidenti in prossimità dell'adolescenza, non sono così chiaramente evidenziabili nei bambini più piccoli.
L'efficacia della terapia è stata per la prima volta evidenziata da Binder nel 2000 in cui mostrava che con il GH vi era un miglioramento della velocità di crescita in un piccolo numero di pazienti affetti da aploinsufficienza del gene SHOX trattati con il GH (6).
Nel 2007 Blum mostrava che sia i pazienti con fenotipo lieve che quelli con fenotipo più evidente avevano un vantaggio dalla terapia con GH per 2 anni, mentre solo quelli con fenotipo meno evidente continuavano ad avere un risultato continuativo nel tempo.
Gli effetti collaterali riscontrati sono stati minimi o addirittura trascurabili in considerazione delle patologie associate alla patologia del gene SHOX non trattata (7).
Per ultimo una valutazione della statura definitiva dei pazienti con SHOXD rispetto alla completa aploinsufficienza della X (sindrome di Turner) ha indicato che non ci sono differenze significative fra i due gruppi e quindi la terapia è analogamente efficace nel deficit di SHOX e nella sindrome di Turner (9).
L'inizio precoce sicuramente determina un migliore risultato finale, e naturalmente iniziando precocemente è possibile evitare il declino staturale del paziente tipico della fase prepuberale pertanto se si inizia la terapia con una statura più elevato si avrà un miglioramento del risultato (10). Altro dato importante è quello legato alla dose che analogamente alla sindrome di Turner deve essere intorno a 0,28-0,33 mg/kg/settimana. Anche la somministrazione giornaliera sembra determinare una migliore efficacia.
Conclusioni: la terapia con GH migliora la statura dei pazienti con deficit di SHOX sia a breve che a lungo termine, in maniera analoga ai risultati ottenibili nella sindrome di Turner mentre non sono stati evidenziati effetti collaterali di rilievo.

Referenze Bibliografiche

1. *Tanner JM. Auxology. In KappyMS, Blizzard RM, Migeon CJ eds The diagnosis and treatment of Endocrine Disorders. Springfield, IL Charles C. Thomas 1994: 137-192*
2. *Deodati A, Peschiaroli E, Cianfarani S. Review of Growth Hormone Rndomized Controlled Trial in Children Wigh Hidiopathic Short Stature. Horm Res Paediatr, 2011 (76 suppl 3) 40-42*
3. *Rao E, Weiss B, Fukami M et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homebox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nature Genetics 1997, 16, 54-63.*
4. *Ellison JW, Wardak Z, Young MF et al.*
   POHG, a candidate gene for involvement I the short stature of Turner syndrome.
   Hum Mol Genet 1997, 6: 1341-7.
5. *Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuabile instrument for the clinical diagnosis of SHOX hploinsufficiency in school age children with unexplained short stature. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4891-6.*
6. *Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification stature causesed of SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone.J Clin Endocrinol Metab 2000, 85: 245-9.*
7. *Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA et al. SHOX study Group. Growth Hormone is effective in treatmnent of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92:219-28.*
8. *Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP et al. Genotypes and Phenotypes in children with short stature: Clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet 2007, 44: 306-313.*
9. *Blum WF, Cao D, Hesse V et al. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. Horm Res 2009, 71: 167-72.*
10. *Cappa M, Ubertini G, Colabianchi D, Fiori R, Cambiaso P*
    Non-conventional use of growth hormone therapy. Acta Paediatr Suppl. 2006 Jul;95(452):9-13.

Tabella 1. Mostra la frequenza delle mutazioni del gene SHOX nella Bassa Statura Idiopatica

Study reference	Screening methodology	Point mutation	Deletion	Overall frequence
Rao 1997	SSPC+MS*	1/91	0/91	1,1%
Binder 2000	SSPC+MS	0/68	1/68	1,5%
Rappold 2002	SSCP+FISH	3/750	3/150	2,4%
Binder 2003	MS	N.A.	3/140	2,1%
Stuppia 2003	DS+FISH	4/56	3/56	12,5%
Huber 2006	DS+MS*	3/78	8/78	14%
Jorge 2007	DS+MS+FISH	2/63	0/63	3,2%
Rappold 2007	DS+MS+FISH	25/1534	9/1534	2,2%

SSPC: single-strand conformation polimorfism; DS: direct sequencing; MS: study of microsatellite markers; MS: study of > 2 microsatellite markers; SB: Southern blot; NA: not available*

Tabella 2.
Segni clinici presenti nei bambini di bassa statura idiopatica in confronto con quelli affetti da SHOX-D e sindrome di Turner

Segni dismorfici	Non SHOX n.1540 (%)	SHOX n 68 (%)	Turner n 33 (%)
Micrognatia	221 (14,4)	16 (23,5)	3 (9,1)
Palato ogivale	457 (29,7)	34 (50)	24 (72,7)
Avambraccio corto	108 (7)	25 (36,8)	2 (6,1)
Avambraccio curvo	61 (4)	15 (22,1)	3 (9,1)
Cubito valgo	129 (8,4)	16 (23,5)	20 (60,6)
Mani corte	304 (19,7)	13 (19,1)	7 (21,2)
Deformità di Madelung Con dolore	5 (0,3)	2 (2,9)	0
Deformità di Madelung	30 (1,9)	14 (20,6)	1 (3)
Dislocazione dell'ulna	8 (0,5)	5 (7,4)	0
Arti inferiori brevi	100 (6,5)	17 (25)	2 (6,1)
Tibie curve	50 (3,2)	15 (22,1)	2 (6,1)
Ginocchia valghe	69 (4,5)	8 (11,8)	3 (9,1)
Piedi corti	198 (12,9)	11 (16,2)	2 (6,1)
Scoliosi	43 (2,8)	3 (4,4)	3 (9,1)
Ipertrofia muscolare	142 (9,2)	24 (35,3)	1 (3)
altro	251 (16,3)	8 (11,8)	19 (57,6)

Tabella 3. Fenotipo antropomentrico in bambini con bassa statura e SHOX-D

Variabile	% dell'altezza non SHOX n. 1447	SHOX n. 65	P value	Delta in cm	
				Non SHOX	SHOX
Altezza SD	-3,3 (0,9)	-3,4(1,1)	0,673		
Altezza Seduto SD	-3,1 (1,1)	-2,4 (1,4)	<0,001		
Alt seduto/altezza	54,5 (3,0)	56,5 (3,0)	<0,001	+1,2	+3,9
SPAN/altezza	97,5 (3,4)	95,2 (3,3)	<0,001	-2,8	-5,8
Avambraccio/altezza	14,9 (1,2)	14,3 (1,8)	<0,001	+0,4	-0,4
Arto superiore/altezza	17,8 (1,5)	18,0 (1,8)	0,287	-0,5	-0,3
Arto Inferiore/altezza	21,9 (1,7)	21,1 (2,3)	<0,001		
Circonf braccio/altezza	14,9 (1,4)	15,7 (1,6)	<0,001	+0,3	+1,3
Circ arto sup/altezza	15,5 (1,7)	16,6 (1,8)	<0,001	+0,1	+1,6
Circ coscia /altezza	21,9 (1,7)	21,1 (2,3)	<0,001	+2,5	+1,5
Circ arto inf/altezza	29,5 (3,2)	31,8 (3,8)	<0,001	-3,1	-0,1

Il trattamento del ritardo di crescita e pubertà Valutazione dell'iter diagnostico e terapeutico

Introduzione

La pubertà è un processo che prevede il progressivo sviluppo dei caratteri secondari sessuali associati allo spurt puberale e terminano con l'acquisizione di tutte le funzioni riproduttive (produzione di gameti maturi). Lo sviluppo dei caratteri sessuali si evidenzia con l'incremento progressivo del tessuto mammario o l'aumento del volume testicolare, dei genitali e della peluria pubica e della peluria ascellare. Generalmente esiste una chiara associazione fra picco di crescita staturale e sviluppo dei caratteri sessuali, in particolare le ragazze hanno lo spurt puberale che coincide con l'inizio dello sviluppo mammario mentre i ragazzi hanno lo spurt che corrisponde allo stadio 3-4 o al volume testicolare superiore a 10 ml secondo Prader. La mancanza di questa concordanza è quindi un'indice della mancata armonia di sviluppo puberale e può essere legata ad anormalità endocrine (1).

Si definisce ritardo puberale quando ci si trova in presenza di tutte le situazioni in cui nell'epoca ritenuta regolare non vi è inizio di pubertà e/o non vi è prosecuzione del normale sviluppo puberale.

Si definisce pubertà ritardata la mancata comparsa dei caratteri sessuali (sviluppo mammario nelle femmine ed incremento testicolare nei maschi) ad una età superiore a 13,4 anni nelle femmine ed a 14 anni nei maschi (età maggiori di circa 2 deviazioni standard rispetto all'età media di inizio dello sviluppo puberale). Viene definita come pubertà tarda anche la lenta progressione dello sviluppo puberale già iniziato, quando in due anni non si assiste al passaggio da uno stadio puberale a quello successivo o quando dopo cinque anni dall'inizio dello sviluppo puberale non si ha il completamento dello sviluppo sessuale, alcuni autori definiscono con il termine **detained puberty** *(pubertà non progredita)* (2).

Cause di ritardo puberale e di mancanza della pubertà

Le cause più frequenti di pubertà ritardata sono il ritardo costituzionale di crescita e adolescenza (RCCA) ed il ritardo puberale semplice (RPS), entrambe condizioni parafisiologiche, a risoluzione spontanea, sono più facilmente riscontrabili nel sesso maschile. Nella tabella 1 sono elencate le cause più frequenti di ritardo puberale e di mancata progressione della pubertà

Tabella 1. Cause di ritardo, o di mancanza o non progressione della pubertà

RITARDO DELLA PUBERTA'	
Varianti del normale accrescimento e sviluppo puberale	Varianti del normale accrescimento e sviluppo puberale Secondarie a malattie croniche
Secondarie a malattie croniche	Malnutrizione, anoressia nervosa, triade dell'atleta, stress cronico Asma grave trattato ad alte dosi di cortisone Fibrosi Cistica Patologie del Sistema Nervoso Centrale (craniofaringiomi, germinomi, istiocitosi, cisti zona ipotalamo-ipofisi, malattie granulomatose, traumi cranici, difetti congeniti ad espressione tardiva es. PROP-1) Collagenopatie Malattie gastrointestinali (Celiachia, Chron, Colite ulcerosa ecc.) Malattie endocrine (ipotiroidismo, ipertiroidismo, iperandrogenismo, ipercortisolismo, iperprolattinemia da andenoma Prl-secernente, DM1 scompensato) Malattie Oncologiche/Ematologiche dopo trattamento (radioterapia, chemioterapia, trapianto di midollo) Talassemia major non trattata adeguatamente Malattie epatiche, Malattie immunoinfettivologiche Insufficienza renale cronica e terminale

MANCANZA O NON PROGRESSIONE DELLA PUBERTA'	
Ipogonadismo ipogonadotropinico	Idiopatico Difetti isolati di Gn-RH: - con anosmia (S. Kallman) - senza anosmia - difetto Kiss1 Difetti di GH associati a difetti di Gn-RH Displasia setto-ottica Sindromi di Prader Willi, Laurence Moon, Bardet-Biedl Altre sindromi con ipogonadismo (es. DAX1) Anomalie congenite dello sviluppo del SNC
Ipogonadismo ipergonadotropinico	Congenito: - disgenesie gonadiche - difetto di biosintesi degli androgeni, insensibilità agli androgeni - anorchidia - anomalie cromosomiche (Klinefelter, Turner) - sindromi (Noonan, Alstrom, Motonia di Steiner) Acquisito: - anorchia bilaterale - chemio e radioterapia - traumi, tumori, malattie infettive - poliendocrinopatie autoimmuni (ipofisite)

Diagnosi

La diagnostica deve analizzare le cause organiche congenite o acquisite di ritardo puberale indicate in tabella 1. L'anamnesi e la valutazione clinica permettono già l'esclusione di alcune delle forme congenite note (Prader Willi, Laurence Moon, Berdet- Biedl, Turner, Noonan ecc) (3).

Dopo aver escluso tutte le diverse patologie responsabili di ritardo puberale ed aver effettuato una età ossea, se essa risulta ritardata, è possibile sospettare il ritardo puberale semplice o associato a ritardo costituzionale di crescita. Un primo approccio diagnostico prevede la valutazione delle gonadotropine basali, se risultano elevate è possibile ipotizzare un ipogonadismo ipergonadotropinico (sindromi di Turner e Klinefelter, disgenesie gonadiche pure, lesioni acquisite delle gonadi). Il riscontro di un valore basso di gonadotropine basali non ci permette invece una diagnosi differenziale certa tra ritardo puberale semplice ed ipogonadismo ipogonadotropinico. Per tale motivo è necessario eseguire un GnRH test, eventualmente ripetuto dopo priming con testosterone (nel maschio) o estrogeni (nella femmina), in caso di risposta dubbia. (Fig1)

Terapia

Una volta posta la diagnosi di RCCA o RPS si deve rassicurare il paziente ed i suoi familiari ed effettuare un controllo della crescita ogni 4-6 mesi. L'apparente benignità del quadro non indicherebbe alcuna terapia, ma questa apparente benignità recentemente è stata posta in discussione. Infatti un soggetto con un importante ritardo della pubertà può avere notevoli ripercussioni soprattutto sul piano psicosociale. Depressione, ridotta stima di se stessi, comportamenti conflittuali ed aggressivi sono solo alcuni dei problemi che un adolescente "in ritardo" può avere. Inoltre non è assolutamente vero che tutti i ragazzi con RCCA o RPS raggiungono l'altezza appropriata per il proprio target genetico. L'aspetto clinico del RCCA non trattato, da adulto potrebbe ancora risentire dello sviluppo lievemente disarmonico (arti lunghi rispetto ad un tronco breve) che è presente durante la crescita puberale. Anche se non esistono dati incontrovertibili sulla presunta osteopenia dell'adulto con storia di RCCA, dati contrastanti mettono in dubbio questo concetto.

Dopo un'attenta valutazione clinica e auxologica e un colloquio diretto con l'adolescente, si può proporre la terapia attivante la pubertà nei casi in cui il disagio adolescenziale sia preponderante, in adolescenti di età superiore a 14-15 anni.

Gli obiettivi della terapia d'induzione della pubertà sono fondamentalmente: prevenzione delle possibili alterazioni psicologiche e sociali; induzione e mantenimento della maturazione sessuale; incremento della velocità di crescita staturale; ancora rimangono dubbi sulla possibile prevenzione dell'osteoporosi; raggiungimento e mantenimento della libido e della potenza sessuale; raggiungimento della normale fertilità.

Tabella 2 - Pannello A. Le più comuni terapie da usare in casi di RCCA o RPS nel maschio

Farmaco	Via	Dose	Durata	Inizio
Testosterone enantato o cipionato	i.m.	50-100 mg ogni 20 gg	3-6 mesi con pause di 6	>12 aa di età ossea >14 anni di età cronologica
Testosterone unecanoato	os	20-40 mg/die	3-6 mesi con pause di 6	>12 aa di età ossea >14 anni di età cronologica
Testosterone transdermico	cerotto	2,5-5 mg/die	3-6 mesi	>12 aa di età ossea >14 anni di età cronologica
Testerone gel 1% o 2%	cute	5-10 mg/die	3-6 mesi	>12 aa di età ossea >14 anni di età cronologica
Oxandrolone	os	0.07-0.1 mg/kg/die	Per 3- 6 mesi fino al volume testicolare di 4-6 ml	> 10.6 anni

Tabella 2 - Pannello B. Le più comuni terapie da usare in casi di RCCA o RPS nella femmina

Farmaco	Via	Dose	Durata	Inizio
Etinilestradiolo	os	0.05-0.1 µg/kg/die 2.5 µg/die per 6-12 mesi, aumentare a 5 µg/die dopo 6	Fino allo stadio 3° mammario	>11-12 aa di età ossea >13.4 anni di età cronologica
Estrogeni coniugati	os	0.3 mg a gg alterni per 6-12- mesi e dopo aumentare a 0.3 mg	Fino allo stadio 3° mammario	>11-12 aa di età ossea >13.4 anni di età cronologica
17β-estradiolo	os	5 µg/die, aumentare dopo 6 mesi a 10 µg/die	Fino allo stadio 3° mammario	>11-12 aa di età ossea >13.4 anni di età cronologica
	cerotto	0.08-0.12 µg/die 1/8-1/6 da 25 mg per 10 ore/die e dopo 6-12 mesi aumentare a ¼-1/3 di cerotto per altri 6 mesi		

Per i maschi la terapia con testosterone è in grado di attivare il GNRHPG, e quindi se il volume testicolare raggiunge il volume di 8-10 ml, non c'è motivo di continuare il trattamento. Il tempo per iniziare il trattamento, suggerito dalla maggior parte degli autori, è quando si ha un'età ossea superiore a 12 anni con età cronologica superiore a 14 anni. La terapia con testosterone i.m. è ben accettata dagli adolescenti che in genere, scelgono la somministrazione i.m. al posto della terapia per os che necessita di assiduità giornaliera che non è ben tollerata dall'adolescente, gli effetti sono piuttosto evidenti e già dopo tre mesi è possibile notare un'incremento della dimensione del pene con incremento volumetrico dei testicoli e contemporaneo catch up accrescitivo comparabile con quello ottenibile con la terapia di recGH.
Recentemente l'introduzione dell'uso del testosterone gel sia all' 1% che al 2% ha aumentato l'opzione terapeutica, e una corretta motivazione del ragazzo permette facilmente di sopperire alla problematica dell'aderenza alla terapia (somministrazione quotidiana). La terapia con testosterone può essere anche considerata come buon indicatore dell'assenza di ipogonadismo ipogonadotropinico. Dopo la sospensione della terapia nei casi in cui si era trattato un RCCA o RPS la progressione continua ed eventualmente è possibile eseguire un test al GnRH per testare l'avvenuta attivazione del GNRHPG. Se dopo il terzo ciclo di terapia ancora non si evidenziano effetti sull'incremento del volume testicolare, l'ipotesi che si possa trattare di un ipogonadismo è elevata.
Le formulazioni orali e ancora di più le nuove formulazioni in cerotto, al momento non hanno avuto ampio utilizzo. In passato l'Oxandrolone alla dose di 0.07 mg/kg/die ha dato dei risultati analoghi alla terapia con testosterone enantato, attualmente questo farmaco non è più in commercio in Italia. Gli effetti collaterali legati alla terapia con androgeni è soprattutto legata alla epatotossicità, anche se questi effetti sono legati soprattutto all'abuso di steroidi anabolizzanti (4).
Nelle ragazze con RCCA o RPS non c'è universale concordanza a favore del trattamento, e soprattutto il dosaggio iniziale deve esser così basso da impedire una rapida accelerazione della maturazione ossea considerando che sia nel maschio sia nella femmina l'azione estrogenica ha una preponderanza sull'accelerazione della chiusura delle cartilagini,

e pertanto è raccomandato che il trattamento non sia iniziato prima dei 13-13,4 anni o prima di un'età ossea di 11-12 anni.
Da un punto di vista delle formulazioni disponibili, abbiamo delle difficoltà legate alla mancanza delle dosi ridotte e soprattutto per le formulazioni in cerotto, siamo costretti ad utilizzarle tagliandole in più parti. Infatti, tagliando i cerotti in 8 o 6 parti è possibile applicarli giornalmente per 10 ore (durante il periodo notturno) in modo da somministrare la quantità corretta e costante.

Diverso è il concetto di induzione della pubertà negli ipogonadismi, e la tabella 3 indica uno schema possibile ricavato da un lavoro di Argente in cui si indica un modo per indurre la pubertà in un maschio ipogonadico e nella Tabella 4 in un femmina. I progestinici una volta che si è ottenuto il risultato di una buona estrogenizzazione o occorre una perdita vaginale deve essere aggiunto progestinico, usualmente si utilizza il medrossiprogesterone 5-10 mg/die per 12-14 giorni al mese o noretisterone 0.7-1 mg al giorno sempre per 12-14 giorni al mese.

Tabella 3. Induzione della pubertà nel maschio

Farmaco	Via	Dose	Durata	Inizio
Testosterone enantato o cipionato	i.m.	25-50 mg ogni 4 settimane 100 mg ogni 4 settimane 100 mg ogni 3 settimane 150 mg ogni 3 settimane 150 mg ogni 2 settimane 200 mg ogni 2 settimane 250 mg ogni 2 settimane 250 mg ogni 2 settimane	6-12 mesi 6-12 mesi 6 mesi 6 mesi 6 mesi 6 mesi 6 mesi continuativamente	>12 aa di età ossea >14 anni di età cronologica

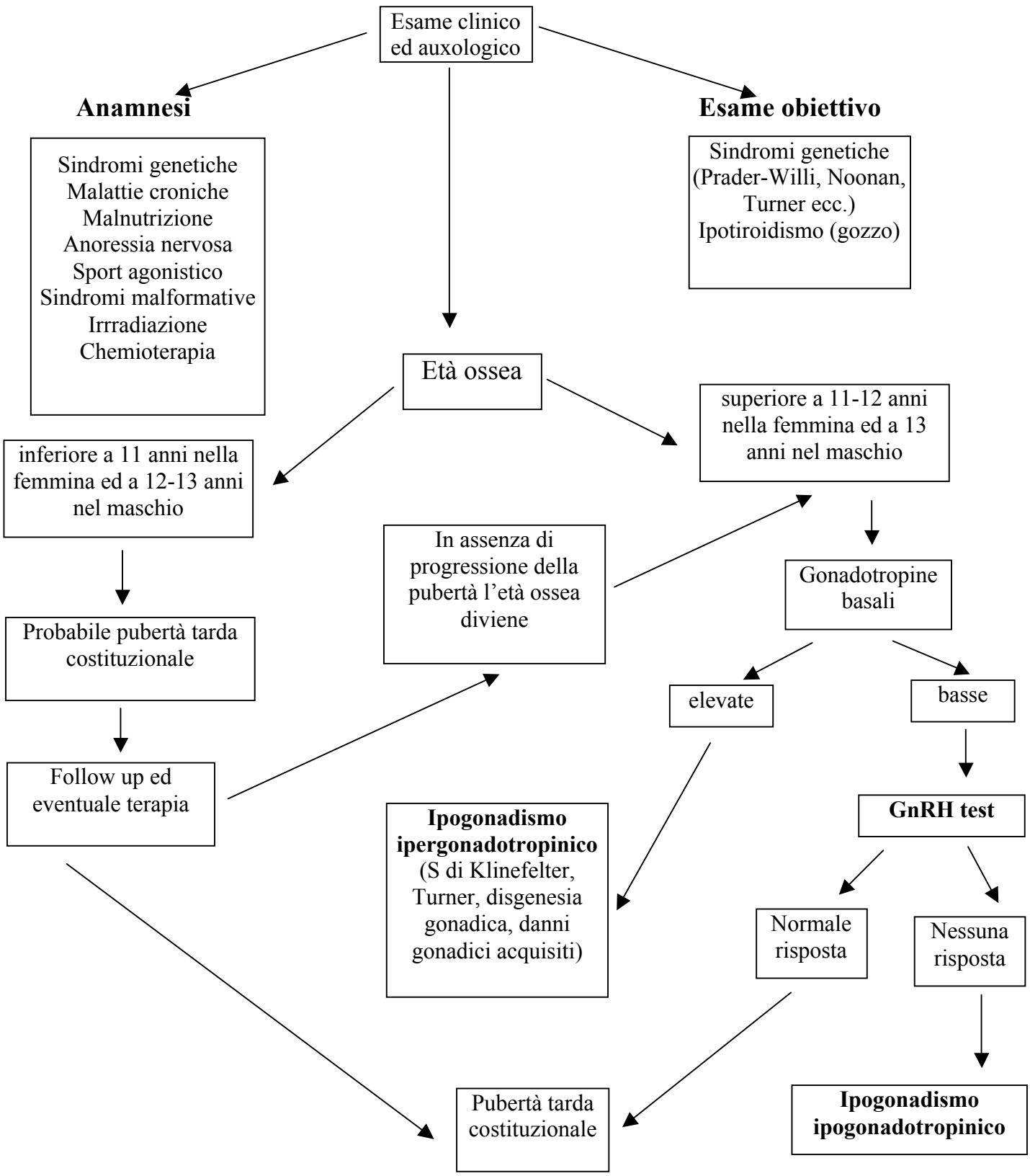
Tabella 4. Induzione puberale nella femmina

Farmaco	Via	Dose	Intervallo	Durata	Inizio
Etinilestradiolo	os	2.5 µg 5 µg 10 µg 15 µg 20 µg	Giornaliero Giornaliero Giornaliero Giornaliero Giornaliero	6-12 mesi 6-12 mesi 6-12 mesi 6-12 mesi di continuo	>11 anni di età ossea >12 anni di età ossea se associato a GH se la prognosi staturale non è buona
Estrogeni coniugati equini	os	0.3 mg 0.3 mg 0.6 mg 0.9 mg 1.25 mg 1.25-2.5 mg	A giorni alterni Giornaliero Giornaliero Giornaliero Giornaliero Giornaliero	6-12 mesi 6-12 mesi 6-12 mesi 6-12 mesi di continuo	>11 anni d'età ossea >12 anni d'età ossea se associato a GH se la prognosi staturale non è buona
17β-estradiolo	os	5 µg/kg 10 µg/kg 15 µg/kg 20 µg/kg	Giornaliero Giornaliero Giornaliero Giornaliero	6-12 mesi 6-12 mesi 6-12 mesi di continuo	>11 anni d'età ossea >12 anni d'età ossea se associato a GH se la prognosi staturale non è buona

Referenze bibliografiche

1. *Tanner JM. Auxology. In KappyMS, Blizzard RM, Migeon CJ eds The diagnosis and treatment of Endocrine Disorders. Springfield, IL Charles C. Thomas 1994: 137-192*
2. *Maggi M, Buvat J: Standard operating procedures: pubertas tarda/delayed puberty-male. J Sex Med 2013; 10:285-293*
3. *Cappa M, Bizzarri C, Colabianchi D, Ubertini G, Digilio MC, Cambiaso P.*
   Growth and pubertal growth spurt in dysmorphic syndromes
   J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 Mar;16 Suppl 2:317-2020
4. *Loche S, Pintor C, Cambiaso P, Lampis A, Carta D, Corda R, Cappa M. The effect of short-term growth hormone or low-dose oxandrolone treatment in boys*
   with constitutional growth delay.J Endocrinol Invest. 1991 Oct;14(9):747-50.
5. *Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. Different Medications fo Hypogonadotropic Hypogonadism in Advanced Therapies in Pediatric Endocrinology and Diabetology. Eds Cappa M, Cianfarani S, Ghizzoni L, Loche S, Maghnie M. Base Karger 2016 vol 30 60-78*

Figura 1. Iter diagnostico nel ritardo puberale



La terapia sostitutiva nella Sindrome di Klinefelter

La sindrome di Klinefelter (KS) descritta per la prima volta nel 1942, ha una frequenza di 150 per 100.000 maschi (1:667 maschi), è quindi la forma più frequente di ipogonadismo maschile. Il corredo cromosomico è nel 90% dei casi 47 XXY, ma una serie di combinazioni può essere riscontrata sia come mosaicismo che con quadri più complessi. La sua prevalenza è aumentata negl'anni da 1,02 a 1,72 per 1000 maschi nati vivi. La causa genetica è dovuta da una non disgiunzione meiotica che può essere di origine paterna o di origine materna. Molti pazienti con KS non vengono diagnosticati, e approssimativamente circa il 10% vengono diagnosticati in epoca prenatale (amniocentesi), circa il 10% in età pediatrica-adolescenziale e il 20% in età adulta, quindi più dei due terzi sfuggono alla diagnosi (1, 2).

I pazienti si presentano alla soglia della pubertà con genitali prepuberali, testicoli di volume vicino ai 4 ml secondo Prader, che non progrediscono in corso di sviluppo puberale. In rari casi la pubertà sembra progredire normalmente e i testicoli raggiungono dimensioni ai limiti della norma (12 ml) e determinare un difficile riconoscimento del quadro clinico fino all'età adulta (3).

I problemi quali disturbi del linguaggio, ritardo cognitivo non sono così frequenti come descritto nelle segnalazioni originali, ma sono lievemente superiori rispetto alla popolazione generale. Il quadro clinico con ritardo mentale, sinostosi radio ulnare, segni dismorfici è meno frequente di quello che in precedenza si poteva supporre (3).

La terapia deve tenere in considerazione alcuni punti fondamentali:

a) dovrebbe essere effettuata considerando tutte le problematiche del paziente affetto da KS. L' equipe (logopedista, psicologo, endocrinologo, pediatra, urologo e andrologo) deve essere in grado di sostenere le problematiche che un paziente con KS può manifestare.
b) dovrebbe tenere in considerazione la differenza esistente fra i pazienti diagnosticati in età prepuberale e quelli in età post-puberale.

Nel bambino diagnosticato in età prepuberale, l'approccio terapeutico deve considerare l'intervento combinato con lo psicologo che dovrà preparare i genitori alla accettazione della diagnosi e succesivamente alla comunicazione della diagnosi al piccolo paziente. Un follow up clinico e laboratoristico deve iniziare prima dell'inizio della pubertà, monitorando accrescimento (annualmente), maturazione ossea (all'inizio della pubertà), mineralometria ossea (1 volta in fase peri-puberale ed eventualmente al termine della pubertà). La terapia con androgeni deve essere iniziata monitorando i livelli di testosterone FSH ed LH plasmatici. Quando l'LH aumenta più di 2.5 SD sopra i valori medi per l'età o/e il testosterone è al di sotto del range di normalità per l'età, è indicato iniziare la terapia con androgeni.

Alcuni autori invece preferiscono consigliare la terapia con androgeni all'insorgere dei primi sintomi quali la debolezza muscolare o altri sintomi descritti dai pazienti (4).

Da recenti report si è potuto constatare che l'inizio della terapia con androgeni avviene generalmente fra i 13,5-14,5 anni, cioè quando è possibile notare la mancata progressione della pubertà.

La terapia comunemente utilizzata è il testosterone enantato alla dose di 50 mg i.m ogni 4 settimane per tre mesi con incremento a 100 mg i.m. ogni 3 settimane per altri 6 mesi e successivamente incrementando di 25-50 mg ogni 6 mesi arrivando alle dosi dell'adulto di 250 mg ogni 2-3 settimane. Le nuove formulazioni quali il testosterone undecanoato long acting (1 g ogni 10-14 settimane) comincia solo ora ad avere una applicazione negl'adolescenti affetti da KS, e non ci sono ancora risultati a lungo termine, inoltre non è possibile il graduale incremento che dovrebbe essere effettuato in adolescenza, e quindi può essere utilizzato soltanto dopo almeno un periodo di sei mesi in cui si dovranno utilizzare altri prodotti per adeguare la terapia in maniera gradualmente. Gli altri prodotti quali compresse, gel, patch transdermici e adesivi buccali sono sicuramente prodotti che danno una maggiore stabilità ematica dei livelli di testosterone, ma non sono ancora ben accettati dagli adolescenti che in genere preferiscono la somministrazione bisettimanale o ancora meglio trimestrale, e non avere il problema della somministrazione quotidiana. Recentemente la formulazione gel al 2% con erogatore a dosaggi stabiliti, comincia ad avere una certa tollerabilità e accettabilità dagli adolescenti specialmente nella fase di induzione puberale (5).

Nella tabella 1. sono indicati i prodotti attualmente disponibili per il trattamento con androgeni dei pazienti affetti da KS.

Nel paziente con KS diagnosticato in età adulta la terapia dovrebbe essere iniziata appena effettuata la diagnosi.
Dati sulla mineralizzazione ossea in pazienti con KS in fase adolescenziale e dopo trattamento con androgeni non sono ancora disponibili, anche se i pazienti con KS partono da valori medi di BMD inferiori rispetto ai coetanei non ipogonadici (6).
Per il follow up sia dell'adolescente che del paziente adulto, risulta importante riuscire a normalizzare sia i livelli di testosterone plasmatici, ma anche quelli di LH che dovrebbero, in un paziente ben controllato essere riportati ai limiti della norma (7).
La risposta alla terapia in genere è soddisfacente, ma deve essere adattata ed adeguata singolarmente ad ogni paziente. La spiegazione delle differenze che si evidenziano nei vari pazienti potrebbe essere legata alla differenza esistente nel recettore degli androgeni (AR) posizionato sul cromosoma X. Il recettore per gli androgeni contiene il CAG (trinucleotide altamente polimorfico) in ripetizione sull'esone 1. La lunghezza delle ripetizioni di CAG sono inversamente correlate con la risposta funzionale del recettore per gli androgeni. Pertanto nel paziente con KS, dove esiste il fenomeno chiamato inattivazione del cromosoma X nonrandom, la risposta clinica ed il fenotipo sembrano essere associati alla presenza di differente lunghezza di ripetizioni del CAG. Questo spiega in parte sia la differenza clinica fra pazienti che la differente risposta alla terapia con androgeni (8).

Tabella 1 . Preparazioni di testosterone suggeriti nella terapia della sindrome di Klinefelter

Sostanza	Formato	Modo di somministrazione	Dose iniziale	Dose suggerita
Testosterone undecanoato	capsule	orale	80 mg/die	120-160 mg/die
Testosterone undecanoato	Iniezioni	intramuscolare	Solo dopo sei mesi dallo start della terapia	1 g ogni 10-14 settimane
Testosterone enantato	Iniezioni	intramuscolare	50-62,5 mg ogni 3-4 settimana	250 mg ogni 3-4 settimanre
Testosterone propionato	Iniezioni	intramuscolare	50 mg ogni 2-3 settimana	250 mg ogni 2-3 settimane
Testosterone	Gel 1%	cute	1,5 mg/die	5 mg /die
Testosterone	Gel 2%	cute	10 mg/die	30-40 mg/die
Testosterone	Pellet	Impianto sottocutaneo	Non esperienza	8-10 mg/kg ogni 4-7 mesi
Testosterone	cerotti	cute	2,5 mg/die	2.5-7.5 mg/die
Testosterone	Adesivo buccale	bocca		60 mg/die

Bibliografia

1. *Bojesen A, Gravholy CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. Nature clinical practice 2007;4, 192-204*
2. *Morris JC, Alberman E, Scott C, Jacobs P, Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? European Journal of Human Genetics 2008; 16, 163-170*
3. *Girardin CM, Lemyre E, Alos N, Deal C, Huot C, Van Vliet G. Comparison of adolescent with Klinefelter syndrome according to circumstances of diagnosis: Amniocentesis versus clinical signs. Horm res 2009; 72: 98-105*
4. *Wosnitzer M, Paduch DA.endocrinological issue and hormonal manipulation in children and men with Klinefelter's syndrome. Am J of Medical Gentics Part C. 2013 163C: 165-26.*
5. *Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. Different Medications for Hypogonadotropic Hypoganidism in Advanced Therapies In Pediatric Endocrinology and Diabetology. Eds Cappa M, Cianfarani S, Ghizzoni L, Loche S, Maghnie M. 2016 vol 30 60-78*
6. *Fintini D, Brufani C, Grossi A, , Ubertini G, Fiori R, Pecorelli L, Calzolari A, Cappa M. Bone mineral density and body composition in male children with hypogonadism. J Endocrinol Invest. 2011, 34, 86-91*
7. *Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. The Lancet 2004; 364: 273-283.*
8. *Zitzmann M, Pharmacogenetics of Testosterone replacement therapy. Pharmacogenomics 2009, 10 (8), 1341-1349*


Lilly

www.valutareinsanita.it