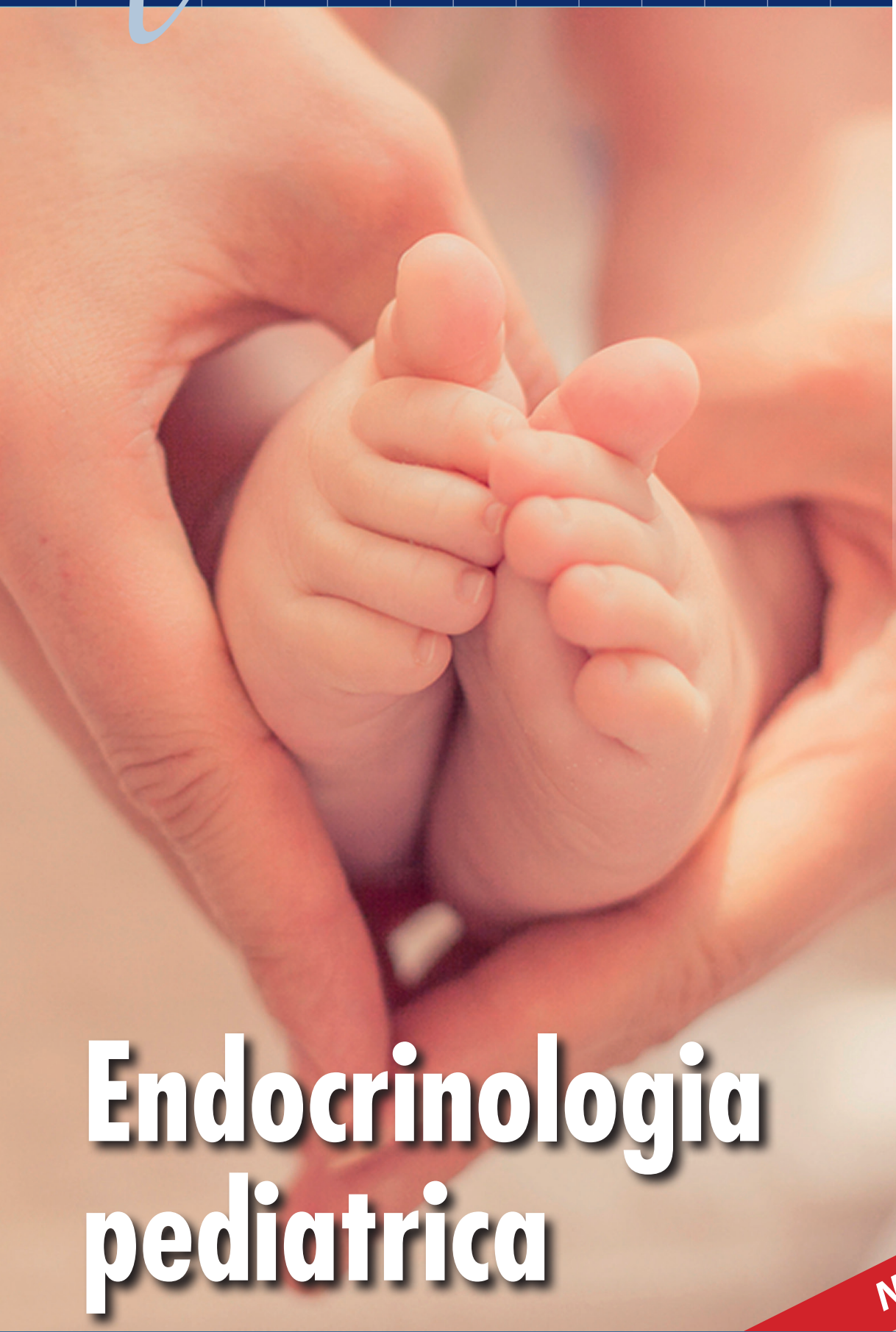
Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

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

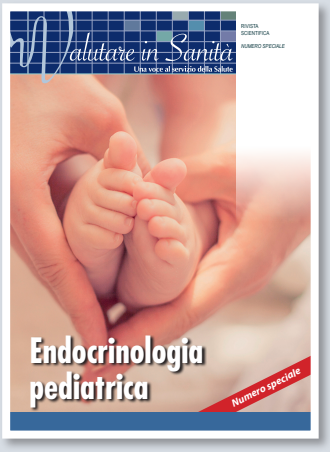
Editore
Meeting Planner s.r.l.
Via Alberotanza, 5 - 70125 Bari

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 31/12/2016

Sommario



04 **Recupero staturale in ragazzi con deficit di ormone della crescita (GH) idiopatico trattati con ormone ricombinante a dose fissa**

Dott. Raffaele Di Pumpo - U.O.C. Pediatria Ospedaliera - OO.RR Foggia

06 **Percorso diagnostico assistenziale in pazienti nati SGA**

Dott.ssa Antonella Klain - A.O.R.N. Napoli "Santobono - Pausilipon"

08 **Sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario: un caso ad esordio neonatale**

Dott.ssa Rita Ortolano - U.O. Pediatria Pession - A.O.U. "S. Orsola-Malpighi" - Bologna

11 **La sindrome di Turner associata a malattie autoimmuni**

Dott. Sabino Pesce - U.O.C. di Endocrinologia e Malattie Metaboliche - O.P. "Giovanni XXIII" - A.O.U. Policlinico di Bari

12 **Diabete neonatale da mutazione INS, dalla diagnosi alla terapia**

Dott.ssa Elvira Piccinno - U.O.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia Pediatrica – O.P. "Giovanni XXIII" - A.O.U. Policlinico di Bari

19 **Bassa statura associata a deficit di GH, ipogonadismo ipogonadotropo e malformazioni multiple. Un caso di…**

Dott.ssa Federica Tamburrino - Amb. di Malattie Rare, U.O. Pediatria-Pession, "Policlinico S.Orsola-Malpighi" - Bologna

23 **Deficit del gene SHOX: effetto a lungo termine del trattamento con ormone della crescita**

Dott. Silvano Bertelloni - U.O. Pediatria Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

26 **Galattorrea causata da ipotiroidismo primitivo non diagnosticato in ragazza con sindrome di Down**

Dott. Graziano Cesaretti - Endocrinologia Pediatrica, U.O. Pediatria Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

29 **Gonadoblastoma bilaterale in paziente affetta da Sindrome di Turner con mosaicismo 45,XO/46,XY**

Dott.ssa Rossella Gelsomino - Divisione di Endocrinologia - Presidio Ospedaliero "Garibaldi-Nesima" - Catania

Recupero staturale in ragazzi con deficit di ormone della crescita (GH) idiopatico trattati con ormone ricombinante a dose fissa

Dott. Raffaele Di Pumpo - U.O.C. Pediatria Ospedaliera - OO.RR Foggia

La terapia con Ormone della Crescita Ricombinante permette di ottenere un significativo recupero staturale, la normalizzazione della crescita e il raggiungimento di una statura finale nell'ambito dell'obiettivo genetico. Si pone il quesito quale sia l'età migliore per iniziare la terapia.

Soggetti e metodi

Si è voluto valutare la risposta in recupero in altezza di 91 ragazzi affetti da Deficit dell'Ormone della Crescita (GHD) Idiopatico che rispondevano ai requisiti indicati nella nota 39 dell' AIFA e delle indizioni internazionali.

Sono stati esclusi pazienti che presentavano difetto di crescita secondario ad altre condizioni morbose (malnutrizione, malattie cardiovascolari, renali, respiratorie, gastrointestinali, neurologiche, endocrine, o patologie cromosomiche e genetiche caratterizzate da GHD).

Nella valutazione antropometrica sono state usate le tavole di Cacciari.

Dei 91 pazienti con GHD Idiopatico, l'età media di inizio terapia era di anni 9,96 + 2,49 (range 5 – 13,8) divisi in due gruppi in relazione al sesso:

a) 50 maschi (54,9%) la cui età media di inizio terapia era di 10,24 + 2,6 anni (range 5 – 13,8);
b) 41 femmine (45,1%) la cui età media di inizio terapia era 9,59 + 2,32 anni (range 6,5 – 11,6).

Tra entrambi i gruppi 87 pazienti ad inizio terapia erano con sviluppo puberale stadio Tanner<2 (94,6%), e 4 (2 maschi e 2 femmine) erano stadio Tanner 3 (4,4%).

I pazienti sono stati trattati con GH ricombinante alla dose di 0,30 mg/kg/settimana suddivise in 6-7 somministrazioni .

Il follow-up per una valutazione clinica – auxologica ha avuto cadenza semestrale e nell'occasione si è provveduto ad una eventuale rideterminazione della posologia del farmaco.

Durante la terapia nessun paziente ha presentato effetti collaterali importanti ad eccezione di un minimo incremento della insulinoresistenza ma non tanto da dover sospendere la terapia.

Risultati

Per valutare il recupero in altezza dei piccoli pazienti si è usato come parametro i valori della "standard deviation score" (SDS) esistenti all'inizio della terapia comparati con quelli risultanti dopo cinque anni della stessa.

a) Nel gruppo dei maschi l'altezza media dei soggetti ad inizio trattamento era di 127,3 cm. (+14,1 cm, range 93 – 148 cm). Con SDS di – 3,02 riferiti alla SDS dell' altezza media dei soggetti della stessa età non GHD. Al termine della terapia con rhGH si è avuto un aumento medio di 39,2 cm con altezza finale media di 164,5 cm e un SDS di + 0,04.
   Infatti nel primo anno si è passati a – 1,9 SDS con crescita media di 9,2 cm. Alla fine del secondo anno si è avuto un aumento in altezza mediamente di 8,1 cm e un SDS di – 1,3. Alla fine del terzo e quarto anno si è avuta una velocità di crescita mediamente di 8,6 e 7,5 cm con SDS rispettivamente di -0,8 e -0,7. Infine nel quinto anno di terapia si è avuto una crescita staturale di 5,9 cm che corrisponde ad un SDS di +0,04 .

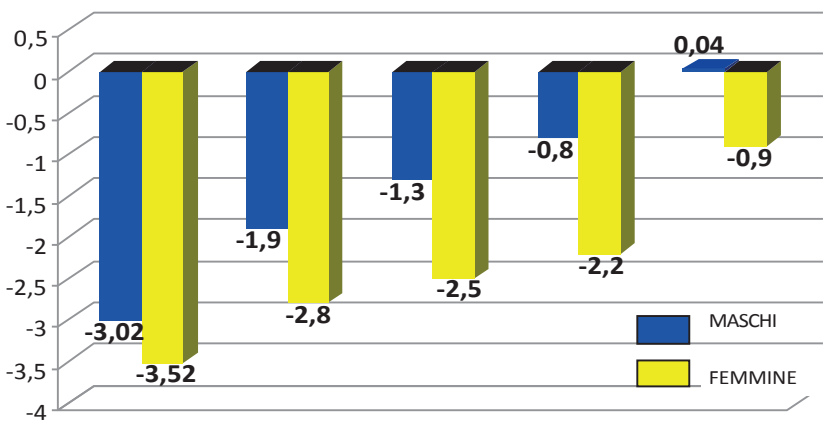


FIGURA 1) Altezza SDS nei gruppi maschi/femmine trattati dopo I, II, III, IV, V anno di trattamento

	ANNO TERAPIA	H MEDIA START	H MEDIA	SDS	VC/ANNO	RANGE
Maschi	0	127,3		-3,02		
	I		136,5	-1,9	9,2	6,5 – 14
	II		144,6	-1,3	8,1	4,5 – 11,5
	III		153,1	-0,8	8,6	5,5 – 13
	IV		160,9	-0,7	7,5	4,5 – 5,7
	V		164,5	0,04	5,9	5,5 - 7
Femmine	0	121		-3,52		
	I		130,4	-2,8	9,4	5 – 14,5
	II		136,9	-2,5	6,5	4 - 9,5
	III		143,7	-2,2	6,8	6 - 8,5
	IV		150,6	-1,6	6,9	4,5 – 11,5
	V		156,8	-0,9	6,1	5,5 – 6,5

TABELLA I) Risultati dopo 5 anni di terapia con rhGH

Quindi c'è stato un recupero di 3,06 SDS in cinque anni; (figura 1, tabella I)

b) Nel gruppo delle femmine l'altezza media dei soggetti ad inizio terapia era di 121 cm (+13,64 cm, range 101 – 147,5 cm) e un SDS di – 3,52 riferiti alla SDS dell' altezza media dei soggetti della stessa età non GHD. Al termine della terapia con rhGH si è avuto un aumento medio di 35,8 cm con altezza finale media di 156,8 cm e un SDS di -0,9.

Dopo il primo anno di terapia si è avuta una crescita staturale di 9,4 cm e un SDS di -2,8. Al termine del secondo anno si è avuta una crescita media di 6,5 cm e un SDS di -2,5. Al termine del terzo e quarto anno si è riscontrato un aumento staturale rispettivamente di 6,8 e di 6,9 cm con un SDS di -2,2 e -1,6. Infine nel quinto anno si è avuto un aumento medio di 6,1 cm con un SDS di -0,9. Complessivamente si è avuto un recupero in SDS di +2,62 (figura 1, tabella I).

Conclusioni

Questo studio, conferma la validità della terapia con rhGH per il GHD, rispecchiando quelli ottenuti da altri studi simili nazionali ed internazionali (1-9).

Analizzando i dati dobbiamo riflettere sull'età di inizio della terapia. Infatti il minore recupero dell'altezza delle femmine ci fa porre l'attenzione su come sia importante raggiungere la statura quanto più alta possibile all'inizio della pubertà. Poiché quando aumenta la secrezione di ormoni sessuali si ha un duplice effetto, in qualche modo contrastante: da una parte viene stimolato l'aumento di lunghezza delle ossa, e dall'altra viene innescato il processo che porta alla fusione delle cartilagini di crescita, quelle che servono appunto ad allungare le ossa, ponendo fine alla crescita lineare. Quindi la terapia va iniziata prima possibile, soprattutto nelle ragazze.

Bibliografia

1. *GH Reasearch Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of Growth Hormone (GH) deficieincy in childhood and adolescence: summary statement of the GH Reasearch Society. J. Clin. Endocrinolol Metab, 2000; 85 : 3990 – 3*
2. *Saggese G, Ranke MB, Saenger P., Rosenfeld RG., Tanaka T., Chaussain H., et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Horm Res 1998; 50: 320-40*
3. *Cacciari E., Cicognani A., Pirazzoli P., Zucchini S., Salardi S.,Balsamo A., et al. Final height of patients treated for isolated GH deficiency: examination of 83 patients. Eur. J. Endocronol 1997; 137: 53-60*
4. *Radetti G., Buzi F., Paganini C., Adami S., Afour year dose response study of recombinant human growth hormone treatment of growth hormone deficient children: effects on growth, bone growth and bone mineralization. Eur. J. Endocronol 2000; 142: 42-6*
5. *Reiter EO., Price DA., Wilton P., Alberttosson-Wikland K., Ranke MB., Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency : analysis of large international database. J. Clin. Endocrinolol Metab 2006; 91: 2047-54*
6. *Ranke MB., Lindberg A., Alberttosson-Wikland K., Wilton P., Price DA., Reiter E., Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very young children (aged 0-3 years) with idiopathic GH deficiency: analysis of data from KIGS. . Clin. Endocrinolol Metab 2005; 90 : 1966-71*
7. *Rappaport R., Muguier E., Limoni C., Crosnier H., Czernichow P., Leger J. A 5-year prospective study of growth hormone (GH) deficient children treated with GH before the age of 3 years. . Clin. Endocrinolol Metab 1997; 82: 452-6*
8. *Buchlis JG., Irizarry l., Crolzer BC., Shine BJ., Allen L., Macgillivray MH. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. J. Clin. Endocrinolol Metab 1998; 83: 1075-9*
9. *de Ridder MAJ., Stijnen T., Hokken-Koelega ACS. Prediction of adult height in growth hormone treated children with growth hormone deficiency. J. Clin. Endocrinolol Metab 2007; 92: 925-31*

Percorso diagnostico assistenziale in pazienti nati SGA

Dott.ssa Antonella Klain - A.O.R.N. Napoli "Santobono - Pausilipon"

Negli ultimi due decenni un gran numero di studi si sono concentrati sulle conseguenze nella vita post natale del ritardo di crescita ad inizio intrauterino e più in generale del basso peso alla nascita.
Numerose osservazioni epidemiologiche hanno mostrato in popolazioni ed etnie diverse che il rischio di sviluppare insulino resistenza ,diabete tipo2 e malattia coronarica è significativamente superiore nei soggetti nati piccoli.
Inoltre circa il 10% dei bambini nati piccoli per età gestazionale (SGA) è destinato a rimanere permanentemente al di sotto del terzo centile staturale.
In passato tentativi terapeutici con GH a breve termine a basse dosi su piccoli numeri di soggetti avevano dato risultati poco incoraggianti.
Recentemente però si è osservato che i bambini SGA possono rispondere alla terapia a lungo termine con ormone della crescita a dosi adeguate migliorando sensibilmente la loro statura finale. Al contempo tale terapia oggi peraltro approvata con questa indicazione in tutto il mondo ha suscitato paure sugli eventuali effetti collaterali a lungo termine in soggetti che sono già a maggior rischio di complicanze metaboliche.
Per cercare di condensare l'enorme mole di dati spesso contraddittori in conclusioni basate quanto più possibile sulla "evidence based medicine" , e per rispondere ai più comuni interrogativi che i pediatri ed in particolare i pediatri endocrinologi si pongono nella gestione del bambino SGA , tutte le società di endocrinologia pediatrica del mondo hanno organizzato nel 2006 una "Consensus Conference" dalla quale sono scaturite delle linee guida sui vari aspetti della gestione del bambino SGA.

Definizione

Il termine "piccolo per età gestazionale" (small for gestational age) si usa per definire quei neonati che presentano un peso e/o una lunghezza alla nascita al di sotto di -2DS rispetto alle curve di normalità per sesso ed età gestazionale costruite in base ai dati della popolazione di riferimento.
Le dimensioni alla nascita sono determinate da due fattori principali: la funzione della placenta e la durata della gestazione. Pertanto tutte le condizioni che alterano il passaggio transplacentare di nutrienti dalla madre al feto o riducono il tempo di gestazione esiteranno in un basso peso alla nascita.

Crescita

L'85-90% dei bambini SGA presentano una crescita di recupero che permette loro di raggiungere un normale centile in peso e in altezza già all'età di 2 anni.
Tale recupero è massimo nei primi 6-12 mesi di vita .
Quelli però che non recuperano un normale centile staturale entro i primi 24 mesi di vita sono destinati a rimanere permanentemente al di sotto del 3^ percentile ed a costituire gran parte della popolazione pediatrica e adulta con bassa statura.
Il relativo rischio di bassa statura all'età di 18 anni tra i bambini SGA che non hanno recuperato la statura nei primi due anni di vita è 5,2 per quelli nati piccoli in peso e 7,1 per quelli piccoli in lunghezza.
La lunghezza alla nascita è infatti una importante variabile predittiva della statura da adulto insieme alla statura dei genitori. Non si conoscono i meccanismi alla base della mancanza di recupero staturale e, dunque, non esistono ad oggi i criteri predittivi affidabili. Il deficit di GH, almeno inteso nella accezione classica della definizione, è rarissimo nei soggetti nati SGA. Studi della secrezione spontanea delle GH nelle 24 ore, hanno evidenziato lievi anomalie del profilo secretorio circadiano. I bambini SGA avrebbero una più alta frequenza dei picchi secretori, una riduzione dell'ampiezza dei picchi ed elevate concentrazioni basali di GH tra i vari picchi secretori. Queste osservazioni sono però circoscritte e non riproducibili. I bambini SGA presentano livelli di IG F-1 e IG F BP-3 nell'ambito della norma sebbene corrispondano in media a -1 DS della popolazione normale.
È tuttavia da sottolineare che i bambini SGA presentano una variabilità molto ampia delle concentrazioni di IGF1, suggerendo così una eterogeneità dei meccanismi egiziopatogenetici del ritardo di crescita. Alcuni polimorfismi del gene dell'IGF-1 sono stati associati al basso peso alla nascita e al ritardo di crescita post natale. Tuttavia, oggi, l'utilità diagnostica dell'analisi genetica è limitata.
La programmazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è stata suggerita da studi su modelli animali, nei quali la malnutrizione intrauterina o la somministrazione di glucocorticoidi alla madre sono capaci di modificare permanentemente la funzione surrenalica. Noi abbiamo osservato che i bambini SGA con maggiore concentrazione basale di cortisolo presen-

tano una minore crescita di recupero nei primi mesi di vita post natale.
Una parte di bambini SGA, in particolare le bambine, tendono ad anticipare l'inizio della pubertà e a progredire più rapidamente attraverso le varie tappe di maturazione. Questa pubertà anticipata con accelerazione dello sviluppo e, dunque, anche della maturazione ossea contribuisce a ridurre la statura definitiva.

Metabolismo

Mentre l'associazione tra basso peso alla nascita e conseguenze metaboliche e cardiovascolari in età adulta è ben documentata, molto meno evidente è il rischio di alterazioni metaboliche in età pediatrica. Sebbene molti studi suggeriscano una ridotta sensibilità all'insulina già in bambini prepuberi,pochi studi longitudinali caso-controllo sono stati effettuati fino ad oggi. Quello che è certo è che i soggetti SGA non hanno fino alla pubertà un maggiore rischio di intolleranza glucidica diabete di tipo due, ipertensione arteriosa, dislipidemia e sindrome metabolica, se confrontati con bambini con peso alla nascita normale.
I soggetti SGA presentano una riduzione della massa magra ed un aumento dell'adiposità centrale, quadro che si associa ad un rischio più elevato di malattia metabolica e cronica .Recentemente, un andamento auxologico caratterizzato da scarso accrescimento ponderale nei primi due anni di vita,seguito da rapido incremento ponderale e di BMI durante l'infanzia è stato messo in relazione con il rischio di obesità, diabete tipo 2 e malattia coronarica nell'adulto.
La recente "Consensus conference" dei rappresentanti di tutte le società di endocrinologia pediatrica raccomanda di misurare peso, lunghezza e circonferenza cranica dei bambini SG A ogni tre mesi nel primo anno di vita,e ogni sei mesi successivamente. Questo permetterebbe di identificare precocemente i bambini senza crescita di recupero nei primi 6-12 mesi di vita e quelli con bassa statura dopo i primi due anni. Una volta identificati, questi soggetti dovrebbero essere sottoposti ad indagini volte ad escludere eventuali altri casi di ritardo di crescita post natale (Celiachia, ipotiroidismo, alterazioni cromosomiche, deficit di GH, ecc).
L'obiettivo iniziale della terapia con GH è quello di accelerare la velocità di crescita dei bambini SGA consentendo loro una crescita di recupero. L'obiettivo finale è quello di normalizzare la statura finale. I trial terapeutici hanno dimostrato che la terapia a breve termine con GH induce un 'accelerazione della velocità di crescita e,a lungo termine, un incremento della statura finale. Gli studi a lungo termine hanno mostrato che l'incremento medio della statura finale è di circa 1 DS (approssimativamente sette-otto cm) rispetto ai bambini non trattati. I fattori prognostici per una buona risposta alla terapia sono l'alta statura genetica, l'inizio precoce della terapia, la durata del trattamento, secondo alcuni la dose utilizzata. La risposta individuale alla terapia è molto variabile e numerose le variabili coinvolte. È stato per esempio osservato che quando la terapia iniziata almeno due anni prima dell'inizio della pubertà la statura finale aumenta in media di 1.7DS corrispondenti a circa 12 cm. Mentre se la terapia viene iniziata più tardi, l'incremento statuale e medio è di 0,9 DS corrispondenti a circa 6 cm.
Tutti i bambini SGA con bassa statura, anche quelli con età inferiore a due anni ma con grave ritardo staturale (<-2,5DS) dovrebbero essere inviati al pediatra endocrinologo per una accurata valutazione diagnostica ed un corretto approccio terapeutico. La decisione terapeutica dovrebbe essere preceduta dall'esclusione di tutte le cause più comuni di bassa statura.
L'uso terapeutico del GH nei bambini SGA con bassa statura è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) del 2001 e dalla European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) nel 2003.
La terapia è tanto più efficace quanto prima venga intrapresa e secondo i criteri della FDA il trattamento può essere cominciato già l'età di due anni. Secondo i criteri più restrittivi dell' EMEA , la terapia può essere proposta quando, all'età di quattro anni, il bambino SGA presenti una statura inferiore o uguale a -2,5 DS e la velocità di crescita sia inferiore alle 50º centile. Anche la dose raccomandata è diversa tra le due agenzie 70 µg / Kg/die per la FDA e 35/Micro grammi/kg/die per l'EMEA .
Il parere della recente "consensus conference" è che anche bambini SGA con età compresa tra 2 e 4 anni ma con ritardo statura del grave (inferiore uguale a -2,5 DS) possano essere eleggibili per la terapia con GH. La terapia dovrebbe essere sospesa in adolescenza quando la velocità di crescita scende al di sotto dei 2 cm/anno.

Follow-up metabolico

Per quanto riguarda il "follow-up" metabolico, come nella popolazione generale l'obesità, la predisposizione genetica, la sedentarietà, l'etnia, il rapido incremento ponderale sono ritenuti tutti fattori di rischio metabolico e cardiovascolare a lungo termine. Tuttavia mancando l'evidenza di un rischio metabolico significativo in età pediatrica, non si ritiene giustificata la valutazione metabolica di routine nei nati SGA. La gestione dei soggetti SGA obesi non dovrebbe essere dissimile da quella degli altri bambini obesi e dovrebbe perciò basarsi su interventi dietetici e sullo stile di vita.

Sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario: un caso ad esordio neonatale

Dott.ssa Rita Ortolano - U.O. Pediatria Pession - A.O.U. S. Orsola-Malpighi - Bologna

Introduzione

La sindrome da interruzione del peduncolo ipofisario (PSIS) è caratterizzata dall'associazione di peduncolo ipofisario assente o sottile, lobo anteriore dell'ipofisi assente o ipoplasico e/o ipofisi posteriore ectopica. Spesso si associa a malformazioni extraipofisarie della linea mediana. Il meccanismo eziopatogenetico che sottende la PSIS è ancora ignoto, sebbene sia stato associato a danno ipossico/ischemico neonatale, parto cesareo, parto podalico. In meno del 5% dei soggetti finora diagnosticati (circa 1000 nel mondo) è stata evidenziata la causa molecolare (i possibili geni coinvolti sono HESX1,LHX4,OTX2). La PSIS è causa di ipopituitarismo congenito, spesso diagnosticato nell'età evolutiva per rallentamento della velocità di crescita. Tuttavia esistono forme ad esordio neonatale che anche se più rare si manifestano con una sintomatologia più grave quale ipoglicemia severa associata generalmente a difetto ipofisario multiplo. La presenza di forme familiari e l'associazione tra PSIS, il micropene e i difetti congeniti, in particolare agli occhi, suggerisce un'origine prenatale. La severità della malformazione ipofisaria correla positivamente con la severità del deficit ormonale e la sua permanenza nel tempo. La PSIS ad esordio neonatale con ipoglicemia si associa a deficit combinato di GH, ACTH e con alta probabilità anche a deficit di TSH, e LH/FSH. E' necessario diagnosticare precocemente la PSIS per trattare prontamente il deficit ipofisario, spesso multiplo che può mettere a repentaglio la vita del paziente ed evitare le sequele neurologiche e deficit accrescitivo che ne potrebbero conseguire.

Caso clinico

Femmina, nata da seconda pari a prima gravidanza (1 aborto spontaneo) da genitori non consanguinei in apparente buona salute, a 41+4 settimane di gestazione, da gravidanza fisiologica e normodecorsa, parto eutocico indotto. Peso neonatale adeguato per l'età gestazionale: 3680 g (50°-75° percentile), normale adattamento alla vita extrauterina (Indice di APGAR 9-10 a 1 e 5 minuti di vita). A 5 ore di vita la piccola presenta episodio critico caratterizzato da cianosi perioriale, bradicardia, scosse tonico cloniche agli arti superiori e ipotonia per cui viene ventilata con pallone e maschera e riscontrata glicemia pari a 13 mg/dl, pertanto la piccola viene sottoposta a bolo di soluzione glucosata endovena (e.v.) ed infusione parenterale parziale con soluzione glucosata e.v . Gli accertamenti evidenziano quadro di pletora neonatale (Hb 23 g/dl, HMT 71,8% emogasanalisi nella norma, tracciato EEG nella norma in prima giornata di vita). Durante l'osservazione in terapia intensiva neonatale dopo la progressiva normalizzazione e stabilizzazione della glicemia in VI giornata di vita alla sospensione dell'infusione glucidica, la piccola presenta difficoltà di alimentazione e dopo un digiuno di 6 ore circa manifesta nuovo episodio critico associato ad apnea e glicemia pari a 0 mg/dl. Gli accertamenti endocrino - metabolici mostrano normale profilo di acilcarnitine plasmatiche, acidi organici urinari, ammoniemia, aminoacidogramma, insulinemia ed evidenziano livelli estremamente ridotti di TSH (0,09 mU/ml), ACTH (5 pg/ml), livelli subnormali di IGF-1 (42 ng/ml) e fT4 (0,68 ng/ml vn 0,6-1,1), livelli indosabili di cortisolo (0,1 ug/dl). Pertanto viene intrapresa terapia sostitutiva con idrocortisone (1 mg ogni 8 ore e.v). In considerazione dell'ipopituitarismo la paziente viene sottoposta allo studio della regione ipotalamo ipofisi tramite RMN (proiezioni sagittale e coronale T1-pesate e assiale T2-pesata) con riscontro di neuroipofisi ectopica lungo la eminenza mediana a livello del recesso del III ventricolo, peduncolo ipofisario filiforme, adenoipofisi di dimensioni ridotte. A 15 giorni di vita la piccola giunge alla nostra osservazione . Viene confermato il quadro di severo ipotiroidismo centrale e deficit di GH , pertanto inizia terapia con l-tiroxina (con incremento graduale in alcuni giorni fino alla dose di 3,5 mcg/kg/die) e ormone della crescita alla dose di 0,028 mg/kg/die). Ad inizio terapia con GH la statura è 0,67 SDS con altezza target parentale pari a 0,41 SDS.

L'analisi molecolare del gene HESX-1 a cui viene sottoposta presso il nostro centro risulta nella norma. All'età di circa 13 mesi per la compara di poliuria e polidipsia (circa 1.8 litri di liquidi in entrata e uscita) esegue approfondimento diagnostico che non evidenzia francamente diabete insipido centrale dopo test dell'assetamento. Tuttavia la RMN ipotalamo ipofisaria eseguita, non visualizza la neuroipofisi sia

in sede ortotopica che ectopica, conferma la presenza di peduncolo ipofisario marcatamente sottile e non evidenzia la adenoipofisi correttamente (Figura 1). Nel corso del follow-up per il persistere di poliuria e polidipsia (2,8 litri al giorno in entrata ed uscita) e scarsa capacità di concentrazione urinaria dopo ulteriore test dell'assetamento e nuova RMN sella-ipotalamo (che conferma il quadro già noto) a 3,6 anni di vita viene intrapresa terapia con desmopressina con risoluzione della sintomatologia. I controlli successivi, biochimici, clinici e neuropsicologici sono risultati nella norma. La bambina prosegue il follow-up presso il nostro centro, non presenta altre anomalie della linea mediana e mostra buon accrescimento staturale sulla target familiare per l'altezza e trend in aumento del BMI (+1.1 SDS all'ultimo controllo 10/2016 all' età di 4,6 anni) (Figure 2-3).

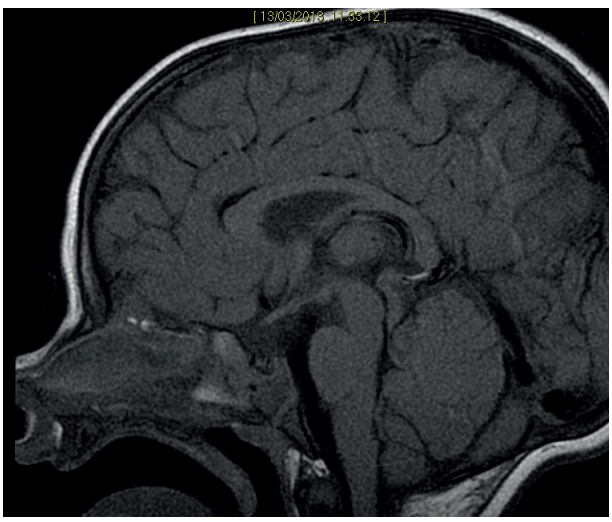


Figura 1: RMN Encefalo + sella turcica. Tecnica: magnete 1.5 Tesla. Immagini saggittali SET1 dipendenti, assiali FSE e FLAIR T2 dipendenti, coronali FSE T2 dipendenti. Non si apprezzano alterazioni morfologiche o di segnale a carico delle strutture encefaliche. Strutture della linea mediane in asse. La sella turcica presenta dimensioni ai limiti inferiori della norma. Mal valutabile l'adenoipofisi, così come la neuroipofisi sia nella sede anatomica sia in sede ectopica. Nella sede del peduncolo ipofisario si visualizza banderella sottile, ipointensa, compatibile con peduncolo ipofisario marcatamente assottigliato.

Conclusioni

Il nostro caso dimostra che in caso di ipoglicemia neonatale grave e persistente, è necessario valutare le tropine ipofisarie per diagnosticare precocemente e trattare efficacemente il deficit ipofisario sottostante. La diagnosi di PSIS si deve avvalere oltre che della valutazione biochimica anche dello studio RMN della regione sellare. Nella nostra paziente la normalizzazione della glicemia è avvenuta dopo l'inizio del trattamento con idrocortisone. Il precoce trattamento con l-tiroxina e GH ha consentito il normale sviluppo somatico e neuropsicologico. La diagnosi di diabete insipido, difficile nei primi anni di vita, è rara nella PSIS e nel nostro caso è stata confermata a circa 3 anni di vita. L'assenza del bright spot della neuroipofisi alla RMN (T1) può essere di aiuto nel

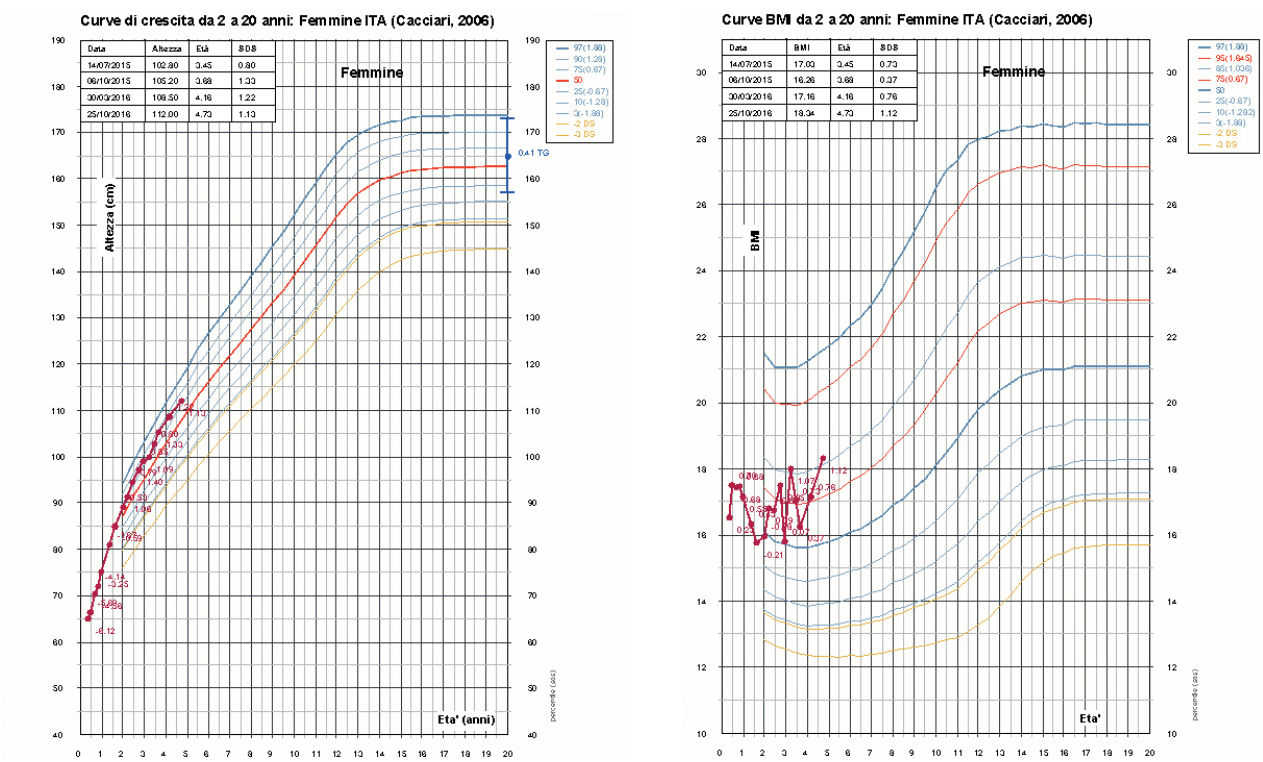


Figura 2-3. Grafiche curve di crescita staturale e BMI. Accrescimento staturale in corso di terapia con GH regolare sulla target familiare per l'altezza, trend in aumento del BMI.

confermare il diabete insipido in caso di test dell'assetamento non dirimente, come nel nostro paziente. Non abbiamo eseguito lo studio delle gonadotropine durante la "mini-puberty" ma è verosimile che la nostra paziente sia anche affetta da deficit di LH/FSH che dovrà essere confermato e trattato nei prossimi anni. Le indagini molecolari eseguite (sequenziamento diretto gene HESX-1) sono risultate negative ed è in programma una valutazione degli altri geni coinvolti nello sviluppo ipofisario (LHX4,OTX2,SOX3, PROKR2).

Bibliografia

- *Bar C, Zadro C, Diene G, et al. Pituitary Stalk Interruption Syndrome from Infancy to Adulthood: Clinical, Hormonal, and Radiological Assessment According to the Initial Presentation. de Herder W, ed. PLoS ONE. 2015;10(11):e0142354. doi:10.1371/journal.pone.0142354.*
- *Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, Togashi K, Itoh K, Noma S, et al. Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging. Radiology. 1987 Nov; 165 (2):487–9. PMID:3659371*
- *Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Jul; 84 (7):2408*
- *Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR imaging in idiopathic growth hormone deficiency. AJNR American journal of neuroradiology. 1998 Oct; 19(9):1609*
- *Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, Kaffel N, Castinetti F, Lecomte P, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms. Eur J Endocrinol. 2011 Apr; 164(4):457*
- *Hellstrom A, Wiklund LM, Svensson E, Stromland K, Albertsson-Wikland K. Midline brain lesions in children with hormone insufficiency indicate early prenatal damage. Acta Paediatr. 1998 May; 87(5):528*
- *Simon D, Hadjiathanasiou C, Garel C, Czernichow P, Leger J. Phenotypic variability in children with growth hormone deficiency associated with posterior pituitary ectopia. Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Apr; 64(4):416*

La sindrome di Turner associata a malattie autoimmuni

Dott. Sabino Pesce - U.O.C. di Endocrinologia e Malattie Metaboliche - O.P. "Giovanni XXIII" - A.O.U. Policlinico di Bari

Sintesi anamnestica

La paziente è giunta all'età di 5 anni per ritardo di accrescimento staturo ponderale. Nata a termine da parto cesareo con PN=kg.3.600 e LN=cm.48 da genitori in abs.
Alla nascita presentava lieve edema delle estremità superiori ed inferiori sviluppo nel periodo perinatale nella norma. Eruzione primo dente all'età di 8 mesi.
La piccola ha assunto latte materno fino all'età di quattro mesi quindi latte adattato ed ha iniziato il divezzamento all'età di sei mesi con l'introduzione di crema di riso, liofilizzato, omogeneizzato e pappe prive di glutine fino al compimento del 1° anno di vita.
Primi passi all'età di 18 mesi. Prime parole a due anni.
La crescita staturale nella norma intorno al 25°centile fino all'età di tre anni e ponderale intorno al 50°C.
Sviluppo nel periodo perinatale nella norma.
Nell'anamnesi familiare un parente di II grado affetto da celiachia.

Dati auxologici

Età 5aa; Altezza cm. 95 (< 3°C); Peso kg.13 (<3°C); Target staturale genetico = 162 cm +\- 5,4; Sviluppo pelo pubico e mammario al I stadio sec. Tanner; Axillarca assente.
Note dismorfiche del volto con epicanto bilaterale, lieve ptosi palpebrale, palato stretto e ogivale, lieve pectus escavatum associato ad ipertelia, addome globoso, all'ascoltazione del cuore presente una lieve impurità sistolica di probabile natura funzionale.
Alla nascita presentava lieve edema delle estremità superiori ed inferiori.
Dal bilancio di salute redatto dal pediatra di base emerge che la paziente ha presentato un rallentamento dello sviluppo auxologico a decorrere dal 4 anno di vita; tale rallentamento si è aggravato nell'ultimo anno.
Sono stati eseguiti esami di laboratorio che hanno evidenziato una normale funzionalità tiroidea con titolo AntiTPO e Anti TG normali;
lo studio della secrezione dell'ormone della crescita si è rivelato con un picco superiore ad 8,0 ng/ml al test arginina ed IGF-1 nella norma per l'età.
Le alterazioni invece riguardano una lieve ipocromia del globulo rosso, iposideremia, transaminasi, EMA e anti transglutaminasi aumentate.
La secrezione delle gonadotropine ipofisarie hanno evidenziato un aumento dell' FSH di base e dopo LH-RH test.
Inoltre la paziente è stata sottoposta ad esami strumentali quali Rx carpo con una età scheletrica corrispondente all'età anagrafica associata a brevità del 4° metacarpo.
La ecografia pelvica descriveva un utero infantile e ovaie piccole e nastriformi.
All'ecografia renale un rene a ferro di cavallo con normale apparato escretore. La visita cardiologica e il successivo EcoCG confermava il soffio sistolico di origine funzionale.
Successivamente viene eseguita l'esame del cariotipo che dimostra "Mosaicismo 45XO,46XX"

Conclusione diagnostica: Sindrome di Turner

Il successivo esame di istocompatibilità evidenziava la predisposizione genetica a sviluppare la malattia celiaca.
Non viene eseguita la EGDScopia con esame istologico della mucosa intestinale per rifiuto da parte dei genitori.
A distanza di circa trenta giorni furono ripetuti EMA e Anti-transglutaminasi. Confermati i valori elevati di EMA e anti tTG si inizia dieta priva di glutine e terapia con GH alla dose di 0.045 mg/kg/di sc.
Dopo sei mesi in considerazione della negatività degli anticorpi anti tTG e EMA si continua la dieta priva di glutine. La crescita staturale presenta un miglioramento (+ 4.7 cm in sei mesi).

Follow up

Si stabilisce il programma di follow up che prevede controlli periodici semestrali e con DH annuale nel corso del quale saranno valutati tutti i parametri relativi alla compliance della dieta e la risposta alla terapia con GH.

Discussione del caso

Questo caso clinico è l'esempio di alta prevalenza di disordini autoimmuni che possono insorgere nella s. di Turner confermando la non casualità della connessione delle due patologie.

La sindrome di Turner è una condizione clinica causata da alterazione genetica che colpisce il sesso femminile e caratterizzata da bassa statura, disgenesia gonadica e anomalie a carico di vari organi quali cuore e rene.
La sindrome di Turner è un disordine genetico relativamente frequente che colpisce il sesso femminile 1/2000-2500 nati.
La causa è rappresentata dalla parziale o totale assenza di uno dei due cromosomi sessuali X con o senza linee cellulari a mosaico; tale evento è casuale e non legato a condizioni predisponenti materne o paterne.
Nel determinismo genotipico prevale il mosaico rispetto alla monosomia completa della X (60-70% contro il 30-40%).
La sindrome di Turner può essere associata a patologie autoimmuni quali la tiroidite di hashimoto, diabete mellito,vitiligo e malattia celiaca.
Studi recenti riportano una incidenza di malattia celiaca pari al 6-8%.
Il rischio di sviluppare tali malattie non è chiaro: sono invocate cause legate a fattori genetici e anomalie cromosomiche sia numeriche che strutturali predispongono il soggetto al rischio di tali malattie.
Pertanto è consigliabile sottoporre le pazienti a controlli periodici annuali a screening per la celiachia e tiroidite.

Diabete neonatale da mutazione INS dalla diagnosi alla terapia

Dott.ssa Elvira Piccinno - U.O.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia Pediatrica – O.P. "Giovanni XXIII" - A.O.U. Policlinico Bari

Il diabete neonatale è un raro ma potenzialmente devastante disordine metabolico causato da un difetto nella massa β-cellulare pancreatica e/o nella sua funzionalità. Colpisce circa 1:300.000-500.000 nati vivi (1:90.000 nella casistica italiana riportata nel 2012 da Iafusco et al.); ogni razza e gruppo etnico possono essere interessati. Le mutazioni del gene INS rientrano tra le cause di DM neonatale permanente (PNDM) (vedi tabella sottostante).

Diabete Mellito Neonatale Permanente

- Mutazioni attivanti in eterozigosi del gene KCNJ11 e del gene ABCC8 (subunità Kir6.2 e SUR1 del canale KATP del pancreas)
- **Mutazioni del gene INS**
- IPEX syndrome: autoimmunità diffusa
- Patologia mitocondriale
- Ipoplasia pancreatica severa associata a mutazioni del gene IPF1 (PDX1)
- Mutazione in omozigosi della glucochinasi: mancata sensibilità al glucosio
- Associazione con displasia epifisaria: sindrome di Wolcott Rallison
- Possibile associazione con infezione da enterovirus
- Associazione con ipoplasia cerebellare e mutazione del gene PTF1A
- Associazione con ipotiroidismo, glaucoma e mutazione del gene GLIS3
- Altre sindromi rare

Buona parte delle mutazioni del gene INS sono espresse in eterozigosi. Generalmente i pazienti con mutazioni del gene INS presentano basso peso alla nascita, risultato di una ridotta secrezione insulinica in utero. Le mutazioni recessive, meno frequenti, sembrano associarsi ad un fenotipo più severo e ad esordio più precoce.

La terapia con microinfusore per iniezione sottocutanea continua di insulina (CSII) rappresenta il modello più fisiologico di insulinizzazione e l'integrazione con il monitoraggio in continuo della glicemia (CGMS) permette l'ottimizzazione della terapia insulinica e la prevenzione delle ipoglicemie.

Caso clinico

La nostra piccola paziente è nata a termine da parto spontaneo, piccola per età gestazionale (SGA, PN 2.500 g, inferiore al 3°C). L'anamnesi familiare era negativa per endocrinopatie e diabete mellito.

Nella seconda giornata di vita veniva rilevato un valore glicemico normale (72 mg/dl); l'adattamento perinatale era stato regolare con calo ponderale fisiologico, seguito da un adeguato incremento del peso nelle successive due settimane con allattamento materno esclusivo.

All'età di 24 giorni la piccola veniva ospedalizzata per irritabilità, lieve sfumatura itterica della cute ed arresto della crescita.

Gli accertamenti ematochimici mostravano elevati livelli ematici di glucosio (509 mg/dl) con emogas-analisi nella norma. Veniva dunque trasferita per competenza presso il nostro reparto, nel sospetto di diabete neonatale, dove veniva confermata l'iperglicemia (450 mg/dl).

Gli accertamenti eseguiti successivamente durante il periodo di ospedalizzazione mostravano: HBA1c 3,9%; negatività di GAD e IAA; normalità di C-peptide, insuline mia, ormoni tiroidei ed assetto lipidico.

All'ingresso in reparto veniva intrapresa reidratazione (soluzione fisiologica 20 ml/h, pari a 6.7 ml/Kg/h) e veniva posizionato un sistema di monitoraggio in continuo della glicemia (CGMS 27 Gauge 6 mm) impostando un range di glicemie tollerate tra gli 80 e i 200 mg/dl. L'ago del sensore veniva inserito nella superficie antero-laterale delle braccia o delle cosce.

Veniva successivamente iniziato il trattamento con insulina per via endovenosa (insulina regolare, al dosaggio iniziale di 0.02 IU/Kg/h) in accordo con le linee guida Global IDF/ISPAD per il diabete.

Quale CSII?

Dopo 6 giorni di reidratazione e di terapia insulinica endovenosa veniva posizionato il sistema integrato (microinfusore, estensore) in grado di erogare boli minimi da 0,025UI e incrementi precisi della basale da 0,025UI/h, con possibilità di riduzione in percentuale come basale temporanea e con sospensione automatica dell'infusione insulinica nel caso la glicemia rilevata dal sensore CGMS scendesse sotto gli 80 mg/dl.

Quale insulina?

Nel CSII si utilizzava insulina Lispro 100UI/ml e, tutt'ora, non si sono mai verificati problemi di reazione irritativa/allergica, lipoatrofia o lipoipertrofia, chetosi da occlusione o inquinamento del serbatoio.

Quale velocità basale?

Dopo aver calcolato il fabbisogno insulinico giornaliero endovena, con una riduzione globale del 30%, si iniziava con una basale minima da 0,025UI/h durante le ore notturne a una basale massima di 0,1UI/h durante le ore diurne, con variabilità dell'intervallo del digiuno notturno, che richiedeva una riduzione fino anche all'80% come basale temporanea.

Quali boli?

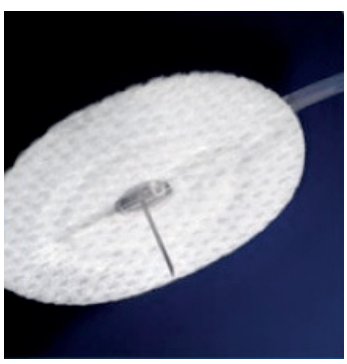
Poiché la bambina era allattata esclusivamente al seno per circa 7 pasti al giorno, non era possibile eseguire una corretta conta dei carboidrati assunti, pertanto anche il fabbisogno insulinico risultava molto variabile. I primi giorni si decideva di incrementare in percentuale (+30%) la basale per un'ora dall'inizio di ciascuna poppata, allo scopo di definire il reale fabbisogno insulinico. Veniva dunque successivamente utilizzato un fattore di correzione di 0.025 UI ogni 100 mg oltre i 150 mg/dl di glicemia, somministrando un bolo minimo da 0,025 UI fino ad un bolo massimo di 0,1 UI prima e dopo la poppata. Talvolta, considerato il valore glicemico, non era nemmeno necessario somministrare un bolo di insulina prima del pasto.

Quale ago?

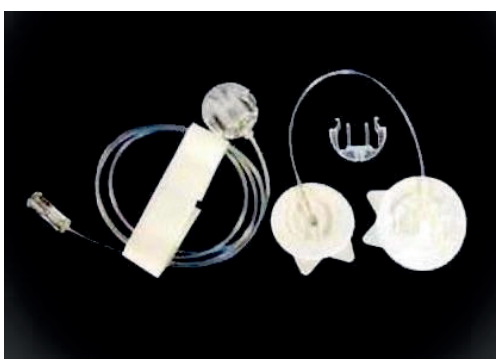
Considerando l'aspetto particolare del tessuto sottocutaneo, scarsamente rappresentato (aspetto "a plissè"), e i continui cambi di posizione della piccola durante l'allattamento al seno, si decideva di utilizzare un set di infusione, con ago in acciaio antipiegamento 6 mm 29G, non angolabile né dislocabile e dotato di un doppio cerotto di ancoraggio, facilmente posizionabile manualmente a 90°, a livello delle cosce o della parte alta dei glutei dopo pretrattamento con anestetico topico applicato circa 20 minuti prima.

Il cambio del catetere

Dal momento che la nuova zona di inserzione del catetere funzionava subito, determinando una rapida discesa glicemica ad ogni cambio del catetere, appariva necessario attendere un po' di tempo prima di reinserire il catetere nella "nuova zona". Pertanto si decideva di far coincidere il cambio set con un pasto, riducendo o eliminando il bolo previsto, e si distanziava di 1-2 ore l'inserimento del nuovo ago dalla rimozione del vecchio, in correlazione al valore glicemico del momento. Questo intervallo di tempo consentiva alla piccola paziente di vivere momenti di tenerezza o gioco in libertà (definito dalla madre: "il momento delle coccole"). Come documentato nei colloqui con la psicologa, sono stati proprio questi momenti di "non dipendenza" dal microinfusore a facilitare una corretta aderenza all'uso del microinfusore stesso.


(a)


(b)


(c)


(d)


(e)

Figura: Set di infusione con ago metallico perpendicolare (a) e doppio cerotto di ancoraggio (b). Posizionamento del CGM a livello della superficie antero-laterale della coscia all'ingresso in reparto. Si noti il sottilisso strato di tessuto sottocutaneo (d). La nostra paziente con ago del CGM posizionato a livellodel braccio sinistro e ago del microinfusore nella coscia sinistra (e).

Diagnosi

Nel sospetto di Diabete Mellito Neonatale Permanente, sulla base della storia clinica e del dato anamnestico di basso peso alla nascita, è stata in primo luogo effettuata l'analisi genetica di KNCJ11 (Kir6.2), risultata negativa. E' stato quindi analizzato il gene INS con riscontro della mutazione eterozigote c.A149->G TAC (Tirosina)>TGC (Cisteina) nella posizione 50 della pre(pro)insulina (pTyr50Cys), insorta de novo in quanto non presente nei genitori. La mutazione è stata denominata INS/Y50C (o nella nomenclatura ora in disuso YB26C ad indicare che la mutazione è nella posizione 26 della catena B dell'insulina matura). Questa mutazione, mai riportata precedentemente in letteratura, pur non essendo stata testata in vitro è stata ritenuta causativa del diabete permanente della paziente in quanto determina irrimediabilmente il "misfolding" della proteina con conseguente stress del reticolo endoplasmatico ed apoptosi della β-cellula pancreatica (mutazione proteotossica). Inoltre quello della nostra piccola paziente è stato l'esordio più precoce al mondo di diabete neonatale da mutazione del gene insulina.

Il dosaggio insulinico di 0,7 UI/kg/giorno si è mantenuto stabile per i primi 6 mesi di vita. Dai 6 mesi, con l'inizio dello svezzamento, si è reso necessario un incremento dei boli (in media 0,15 UI per pasto), con un dosaggio insulinico totale di 0,57 UI/kg/giorno (82% basale, 18%boli). A 12 mesi di vita il dosaggio insulinico totale era di 0,69 UI/kg/giorno (85% basale, 15% boli, bolo medio per pasto di 0,2-0,3 UI), a 18 mesi 0,67 UI/kg/giorno (89% basale, 11% boli), a 24 mesi 0,70 UI/kg/giorno (87% basale, 13% boli), a 36 mesi 0,83 U/kg/giorno (87% basale, 13% boli), con totale assenza di episodi di ipoglicemia severa/moderata.

Controllo metabolico: monitoraggio HbA1c e C-peptide

Durante tutto il periodo di 24 mesi di follow up il controllo metabolico si è sempre mantenuto buono. L'HbA1c non ha mai superato il valore di 6,7% (50 mmol/mol) e l'ultimo valore riscontrato (a 36 mesi dall'esordio) è stato di 6,7% (50 mmol/mol). Al di sotto dei 6 mesi di vita il valore di HbA1c non è

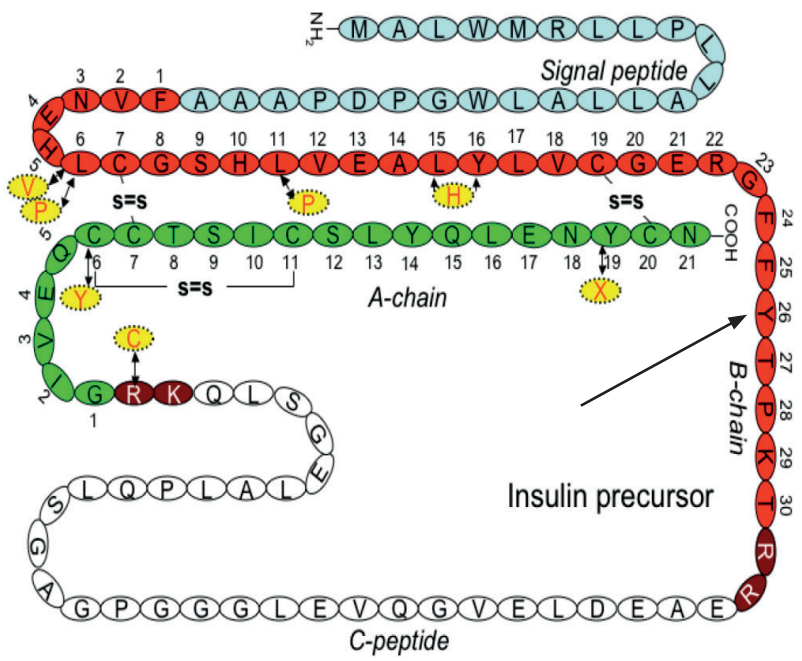


Fig: sequenza aminoacidica della preproinsulina umana con le mutazioni identificate sino ad ora e la mutazione de novo della nostra paziente.

Terapia

La paziente è stata dimessa dopo 38 giorni di ospedalizzazione con una dose insulinica totale di 2.1 UI/giorno (pari a 0.7 UI/Kg/giorno) con una basale (pari all'88% di insulina totale) divisa in due diverse velocità giornaliere (con infusione basale notturna più bassa) e boli (pari al 12% di insulina totale) ai pasti (0.025 UI prima di ogni pasto in caso di glicemia superiore a 150 mg/dl); è stato inoltre mantenuto anche il sistema integrato al fine di ottenere un controllo glicemico ottimale.

veritiero e dunque non va tenuto in considerazione, dato l'effetto interferente dell'emoglobina fetale.
Il C-peptide appariva normale al momento della diagnosi (0.47 nmol/L; 1.4 ng/ml), ridotto in una seconda determinazione effettuata a distanza di pochi giorni(0,24 nmol/L; 0.73 ng/ml) e ad un mese dopo la diagnosi (0.14 nmol/L; 0.42 ng/ml), per poi mostrare un successivo incremento a 0.24 -> 0.30 -> 0.29-> 0.27 nmol/L rispettivamente a 3, 11, 17, 23 mesi dall'esordio del diabete.

Time after diabetes onset	Total insulin (U/kg/day)	Basal (%)	Bolus (%)	HbA1c [mmol/mol (%)]
at onset	0,7	88	12	n.r.
6-7 months	0,57	82	18	50 (6.7)
12 months	0,69	85	15	43 (6.1)
18 months	0,67	89	11	44 (6.2)
24 months	0,7	87	13	39 (5.7)
36 months	0,83	87	13	50 (6,7)

Tabella: Dosaggio insulinico (basale e boli) e valori di HbA1c dalla diagnosi di diabete al 24°mese di follow up.

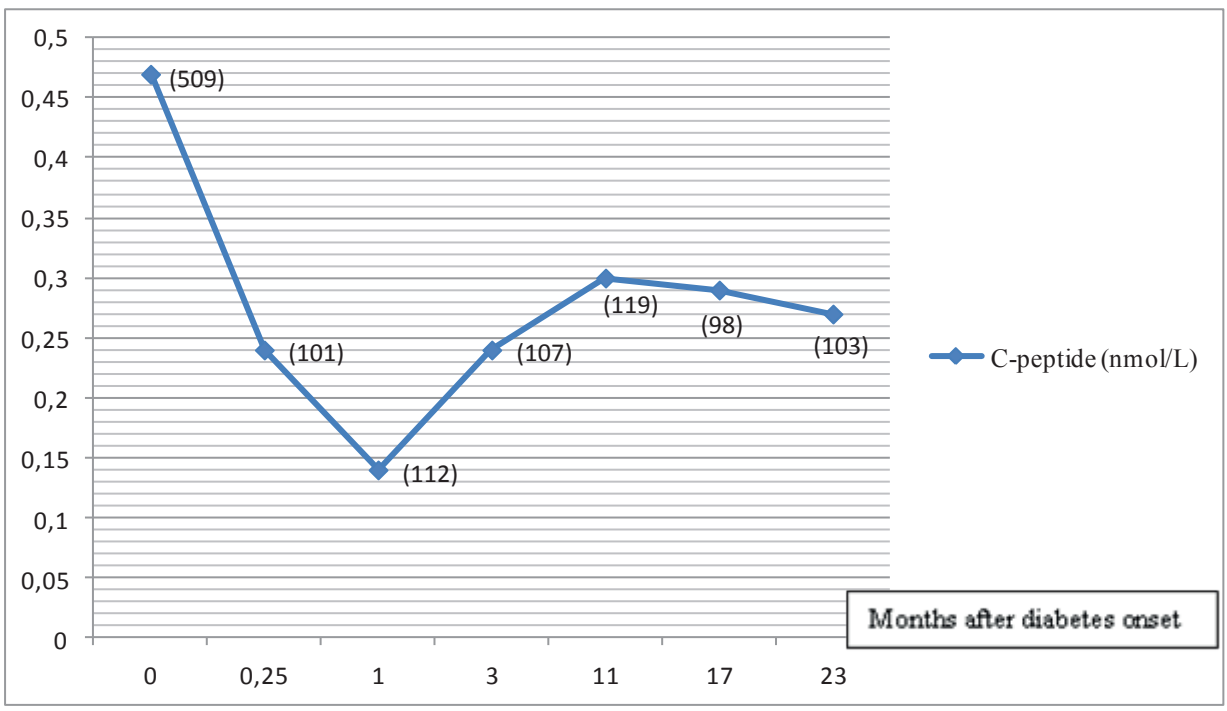


Figura: Andamento del C-peptide dalla diagnosi al 24° mese di follow up. In parentesi sono riportati i valori estemporanei di glicemia plasmatica al momento del dosaggio del C-peptide.

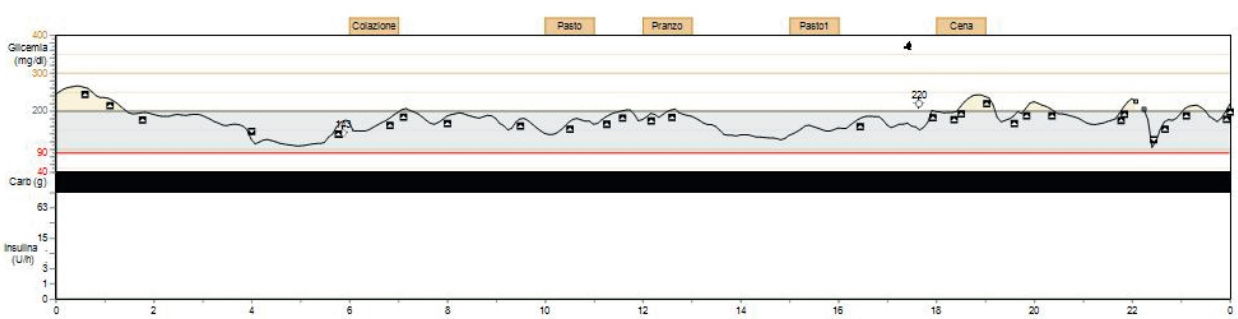


Figura: Monitoraggio glicemico eseguito durante il periodo di allattamento materno.



Fig: Monitoraggio glicemico eseguito durante il periodo di svezzamento (si vedono i boli eseguiti prima e dopo i pasti).

Impatto della malattia sull'accrescimento sulla qualità di vita della paziente e della famiglia.

La bambina ha presentato normale accrescimento staturo-ponderale (peso 25-50° centile, lunghezza 50-75°centile, BMI 25-50°centile) con allattamento esclusivo materno fino al quinto mese e regolare divezzamento; a 36 mesi di vita il peso era di 15,5 kg (50-75°C), l'altezza di 100 cm (90-97°C).

Ha iniziato a deambulare autonomamente all'età di 14 mesi.

Lo sviluppo cognitivo si è mostrato adeguato (all'età di 13 mesi Q.I. 141/100; age equivalent score 14 mesi e mezzo alla DGMDS-R scale - Griffiths Mental Development Scales Revised 0-2).

La rivalutazione psicologica più recente, eseguita all'età cronologica di 23 mesi e mezzo, ha mostrato un'età di sviluppo complessiva superiore ai 24 mesi (Tabella 10).

È stata effettuata anche una valutazione dell'adattamento genitoriale (MSPSS - Scala Multidimensionale del Sostegno Sociale Percepito) che ha evidenziato un positivo adattamento alla malattia con buona gestione terapeutica da parte delle figure genitoriali e una buona percezione del supporto familiare e sociale.

A luglio 2015, si è deciso di sostituire il modello di microinfusore in uso dall'esordio con un nuovo sistema integrato con tecnologia Smartguard, in grado di fornire una protezione ancora più avanzata contro l'ipoglicemia. Infatti, basandosi sui valori rilevati dal CGMS in grado di prevedere, attraverso un algoritmo preciso, le ipoglicemie con 30 minuti di anticipo e di arrestare automaticamente l'erogazione di insulina, per poi riprendere automaticamente l'erogazione non appena i livelli glicemici si ristabiliscono nei limiti (evitando il rebound iperglicemico).

	Punteggio grezzo	P. età equivalente (in mesi)	Quozienti	Percentili	
Scala Locomotoria A	52	Sopra i 24 mesi	116	84	Prestazione nella media
Scala Personale/sociale B	56	Sopra i 24 mesi	110	73	Prestazione nella media
Scala udito/Linguaggio C	55	Sopra i 24 mesi	112	77	Prestazione nella media
Scala Coordinazione occhio/mano D	50	23 mesi e ¾	109	71	Prestazione nella media
Scala Performance E	53	Sopra i 24 mesi	115	83	Prestazione nella media
Scala Totale	266	Sopra i 24 mesi	113	79	Prestazione nella media

Tabella: punteggi ottenuti in ciascuna scala alla Griffiths Mental Development Scales Revised 0-2 (valutazione psicologica eseguita a 23 mesi e mezzo).

Conclusioni

Il sistema integrato rappresenta il modello elettivo di terapia nel diabete neonatale da mutazione del gene INS che permette:

- Di regolare finemente la terapia insulinica, personalizzandola in ogni momento del giorno e della notte e plasmandola su misura nelle diverse tappe evolutive,
- di pianificare interventi correttivi adeguati, attraverso la visualizzazione dell'andamento glicemico in tempo reale,
- di facilitare il mantenimento di un controllo metabolico ottimale e costante,
- di minimizzare la variabilità glicemica, riducendo le iperglicemie prolungate,
- di prevenire e azzerare il rischio di ipoglicemia garantendo al bambino con diabete neonatale "pari opportunità di sviluppo cognitivo",
- di non sviluppare la paura patologica dell'ipoglicemia che rappresenta la principale barriera per il raggiungimento di un buon controllo metabolico,
- di ridurre il carico psicologico familiare favorendo l'adattamento alla malattia attraverso una gestione terapeutica genitoriale condivisa e fiduciosa di una "qualità delle cure per il proprio bambino" per una buona qualità di vita familiare nonostante il diabete neonatale.

BIBLIOGRAFIA

1) *Polak M, Cave H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. Orphanet J Rare Dis. 2007;2 (1):12-23*
2) *Shield JPH, Gardner RJ, Wadsworth EJK et al. Aetiopathology and genetic basis of neonatal diabetes. Arc. Dis. Child. 1997;76:F39-42.*
3) *Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, Cotellessa M, Martinucci ME, Mazzella M, Cherubini V, Barbetti F, Martinetti M, Cerutti F, Prisco F. 2002. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. Diabetologia 45: 798-804.*
4) *Pinelli L, Rabbone I, Salardi S et al. Insulin pump therapy in child and adolescent with type 1 diabetes: the Italian viewpoint. Acta Biomed 2008, 79 (1):57-64.*
5) *Olinder AL, Kernell A, Smide B. Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2006; 7 (5):284-288.*
6) *Wintergerst KA, Hargadon S, Hsiang HY. Continuous subcutaneous insulin infusion in neonatal diabetes mellitus. Pediatric Diabetes 2004: 5: 202-206.*
7) *Polak M, Shield J. Neonatal diabetes mellitus-genetic aspects. Pediat Endocrinol Rev 2004;2:193-198.*
8) *Jeha GS, Venkatesh MP, Edelen RC, et al. Neonatal diabetes mellitus: patient reports and review of current knowledge and clinical practice. J. Pediatr Endocrinol Metab. 2005;18 (11):1095-1102.*
9) *Bharucha T, Brown J, Mc Donnell C, et al. Neonatal diabetes mellitus: insulin pump as an alternative management strategy. J. Pediatr Child Health 2005;41:522-6.*
10) *Beardsall K. Pesterfield CL, Acerini CL. Neonatal diabetes and insulin pump therapy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:F223-F224.*
11) *F. Ortolani, E. Piccinno, V. Grasso, F. Papadia, R. Panzeca, C. Cortese, B. Felappi, A. Tummolo, M. Vendemiale, F. Barbetti. Neonatal Diabetes associated with insulin gene mutations: outcome of 24–month, sensor–augmented insulin pump treatment. Acta Diabetologica: August 2015. PMID: 26239141.*
12) *F. Barbetti, M. Marigliano, R. Bonfanti, E. Piccinno, F. Ortolani, G. Ignaccolo, C. Maffeis, S. Confetto, F. Cerutti, A. Zanfardino, D. Iafusco. Successful treatment of young infants presenting neonatal diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion before genetic diagnosis, Acta Diabetol, August 2016*

Bassa statura associata a deficit di GH, ipogonadismo ipogonadotropo e malformazioni multiple. Un caso di…

Dott.ssa Federica Tamburrino - Amb. di Malattie Rare, U.O. Pediatria-Pession, "Policlinico S.Orsola-Malpighi" - Bologna

La paziente è giunta all'attenzione degli Ambulatori di Endocrinologia Pediatrica della nostra Clinica all'età di 3 anni per bassa statura.

All'anamnesi familiare, non consanguineità, né occorrenza di patologia genetica. Un aborto spontaneo materno in epoca precoce di gestazione.

All'anamnesi personale, secondogenita, nata a 39 settimane di EG da parto cesareo, eseguito per pregresso TC, da gravidanza complicata alla 34°settimana di EG da colica renale materna. Riferiti ridotti MAF. Parametri neonatali: PN 3320 g (+0.33 DS) , L 50 cm (+0.37 DS), circonferenza cranica 34.5 cm (+0.52 DS).

Alla nascita, per ipotonia la piccola paziente è stata sottoposta ad accertamenti tra i quali EEG ed ecoencefalo risultati nella norma. Eseguito inoltre in epoca perinatale cariotipo costituzionale risultato 46, XX normale femminile.

A 15 giorni di vita, per soffio sistolico posta diagnosi di DIA e Dotto di Botallo pervio corretto con legatura chirurgica.

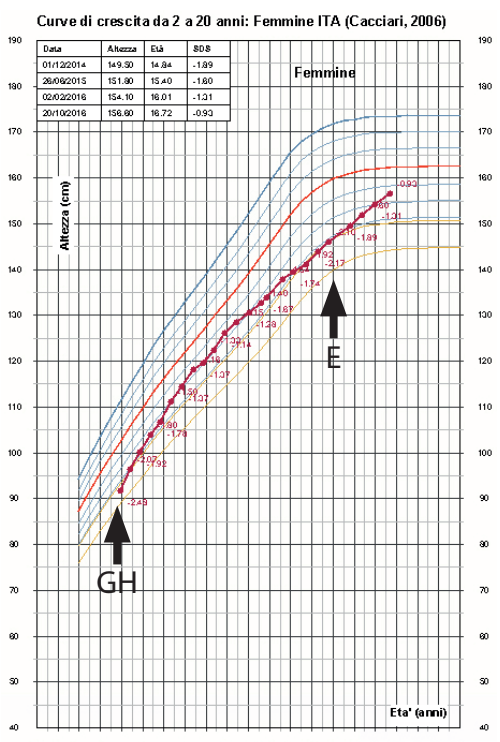
In II giornata postoperatoria la paziente ha presentato crisi di opistotono senza pdc, desaturazioni ed ipertensione (PA 150-160 mmHg), e pertanto è stata intrapresa terapia con Luminale, con persistenza nel tempo di episodi di apnea, cianosi associati ad ipertono-opistotono.

Per infezioni ricorrenti delle basse vie aeree della prima infanzia sottoposta a test del sudore risultato negativo. Posta inoltre alla bambina diagnosi di IPLV.

Ad un anno di vita, per ipotonia persistente, è stata sottoposta ad accertamenti, tra i quali:

- RM encefalo con rilievo di atrofia cerebrale con dilatazione dei ventricoli laterali, accentuazione dei solchi della convessità, discreti segni di leucomalacia peritrigonale, lieve assottigliamento del corpo calloso
- valutazione oculistica con diagnosi di coloboma retinico occhio sn
- ABR con riscontro di ipoacusia neurosensoriale bilaterale. Posizionate protesi acustiche a 4 anni di vita.

Per iposomia (statura -3DS, Target Height 10°pc), a 3 anni è giunta all'attenzione dell'Ambulatorio di Endocrinologia della nostra Struttura Ospedaliera. Per la presenza di criteri staturali conformi alla nota AIFA 39, è stata sottoposta a studio di secrezione dell'or-



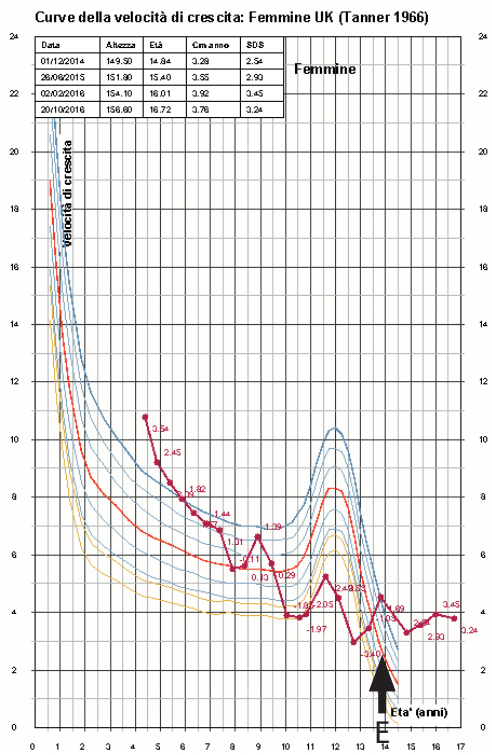


Fig1

mone della crescita che ha messo in evidenza deficit secretivo (picco arginina test 2.4 ng/ml, picco L-dopa test 5.6 ng/ml, IGF-I 37 ng/ml pari a -2.59 DS).
L'approfondimento diagnostico con neuroimaging della regione sellare ha evidenziato, inoltre, sella di dimensioni ridotte, a margini regolari. E' stata pertanto posta in terapia sostitutiva con ormone della crescita (GH), alla dose di 0.035 mg/Kg/die con risposta soddisfacente. Nel primo anno di terapia, ha mostrato un incremento staturale pari a +1.06 DS e velocità di crescita di +3.7 DS. L'età ossea si è sempre mantenuta lievemente arretrata, in media di circa 12 mesi rispetto all'età cronologica (Fig1).
Nel tentativo di un inquadramento diagnostico, nel tempo è stata sottoposta anche c/o altre Strutture Ospedaliere a numerose indagini molecolari, tra cui studio di metilazione cromosoma 15, FISH 22q, FISH 4p, riarrangiamenti subtelomerici risultati negativi. Alla luce dell'ipoacusia, eseguito inoltre studio connessina 26 e 30, gene SLC26A risultati negativi.
Presso il nostro Centro, la presenza del deficit di GH e di aspetti malformativi associati, quali cardiopatia congenita, coloboma, ipoacusia neurosensoriale, ha indotto a richiedere una valutazione del fenotipo esterno c/o il nostro Ambulatorio Malattie Rare con rilievo di note dismorfiche lievi orientative per sindrome CHARGE; alla valutazione del fenotipo presentava brachicefalia, volto piatto, ipotelorismo, ipoplasia della midface, bozze frontali ben evidenti, riduzione del diametro bi temporale, epicanto superiore ed inverso, orecchio modestamente a coppa, prognatismo, malocclusione, collo largo, corto, impianto basso, a tridente dei capelli posteriore, sterno carenato, cifosi dorsale, iperlordosi, iperlassità cubito e del ginocchio, varismo tibiale modesto. E'stata pertanto posta indicazione ad eseguire a completamento diagnostico RM delle rocche petrose che ha mostrato marcata ipoplasia dei canali semicircolari bilaterali, ipoplasia dei vestiboli, ipoplasia del modiolo e fusione intermedio-apicale della coclea sn, confermate alla TC.
E' stato eseguito, appena si è reso disponibile lo studio molecolare per sindrome CHARGE, l'analisi del gene CHD7 con rilievo di mutazione nonsenso in eterozigosi (c.1434 C>T, codone di stop Arg312X), causativa del quadro clinico.
La sindrome CHARGE prevede, oltre al difetto accrescitivo, associato o meno al deficit di GH, la presenza di ipogonadismo ipogonadotropo, che si è manifestato in epoca puberale nella nostra paziente. Alla luce della mancata progressione dello sviluppo puberale, confermato all'LHRH eseguito a $11^{7/12}$ anni e ripetuto dopo circa un anno (Tabella 1 e Tabella 2), in associazione a volume uterino pari a 1.6 mm3, unitamente alla decelerazione della velocità di crescita, è stata posta indicazione ad intraprendere terapia estrogenica; l'induzione è stata intrapresa a $13^{4/12}$ anni ed effettuata inizialmente con 1/8 cerotto da 25 mcg di estradiolo, dosaggio progressivamente incrementato, con buona ripresa della velocità di crescita, comparsa dei caratteri sessuali secondari ed incremento del volume uterino (Fig1). Lo screening coagulativo preterapia estro-progestinica è risultato nella norma.

LHRH TEST (11 7/12 aa)	1'	2'	3'
FSH	0.1 mIU/ml	1.1 mIU/ml	1.3 mIU/ml
LH	0.1 mIU/ml	0.3 mIU/ml	0.3 mIU/ml
estradiolo	< 12 pg/ml		
Prolattina	5 ng/ml		
Progesterone	< 0.14n ng/ml		
Volume uterino	1.6 mm3		

Tabella 1

LHRH TEST (12 8/12 aa)	1'	2'	3'
FSH	0.1 mIU/ml	0.9 mIU/ml	1.3 mIU/ml
LH	0.1 mIU/ml	0.1 mIU/ml	0.2 mIU/ml
estradiolo	< 12 pg/ml		
Prolattina	4 ng/ml		
Progesterone	< 0.1 ng/ml		
Volume uterino	1.6 mm3		

Tabella 2

In corso di follow-up per condizione la paziente ha inoltre eseguito osteosonografia con rilievo di osteopenia e ridotti livelli di Vitamina D 25OH e pertanto è stata sottoposta a terapia sostitutiva con colecalciferolo.
Per infezioni ricorrenti delle vie urinarie, per escludere anomalie degli organi ipocondriaci in relazione alla condizione di base, è stata eseguita ecografia renale con rilievo di rene destro di dimensioni inferiori rispetto al controlaterale (diametro bipolare 7.5 cm) con aspetti di corticalizzazione con rene sinistro nella norma (diametro bipolare 10 cm). E' stata quindi eseguita cistouretrografia minzionale con rilievo di reflusso vescico-ureterale di II grado, che non ha necessitato di intervento chirurgico.
All'ultima valutazione auxologica, eseguita all'età di 168/12 anni, presentava statura di 156.6 cm (> 10°pc per la popolazione generale) con TH > 10°pc, peso 53.3 Kg (50°-75°pc per età staturale) con BMI 21.73, PH 5, B 3 bilaterale. Lieve arretramento dell'età ossea. Volume uterino 7.2 mm^3.
La Sindrome CHARGE, a trasmissione autosomica dominante, è riportata in 1:10.000 nati vivi. L'acronimo CHARGE identifica i criteri clinici diagnostici della condizione: coloboma, anomalie cardiache, atresia delle coane, ritardo di crescita e di sviluppo, ipogonadismo e anomalie dell'orecchio (Tabella 3). Nel 60-70% dei pazienti con diagnosi clinica di sindrome CHARGE è stata individuata una mutazione patogenetica in eterozigosi del gene CHD7 (Chromodomain helicase DNA binding protein 7), che codifica per una proteina coinvolta nello sviluppo embrionale modificando l'organizzazione della cromatina e la regolazione dei processi di trascrizione, espressa in modo ubiquitario nei tessuti. Nella nostra paziente le caratteristiche fenotipiche risultavano sfumate rispetto al fenotipo facciale tipico della sindrome CHARGE, non presentando in particolare la stenosi delle coane. L'attenta valutazione e la raccolta di altri segni di coinvolgimento d'organo sono stati fondamentali per la formulazione della corretta ipotesi diagnostica e per l'inquadramento degli aspetti endocrinologici emersi nel tempo, per formulare un approccio terapeutico adeguato.
Il rilievo in pazienti affetti da deficit di ormone della crescita di altri aspetti malformativi associati, e/o la presenza di ritardo dello sviluppo psicomotorio, devono indurre il sospetto di condizioni congenito-malformative complesse, la cui identificazione permetterebbe la formulazione di una presa in carico e di un approccio terapeutico mirato, tempestivo ed efficace.

	CRITERI MAGGIORI	CRITERI MINORI	CRITERI INCLUSIONE
Pagon (1981)	Atresia coanale Coloboma	Difetti cardiaci Ritardo (crescita, sviluppo) Anomalie genitali Anomalie orecchio	4/6 criteri: almeno 1 maggiore
Blake (1998)	Coloboma Atresia coane Anomalie orecchio (est., medio, cocleare) Disfunzione nervi cranici	Ipoplasia genitali Ritardo sviluppo Cardiopatie (TF, AVD, anomalie arco aortico) Difetti di crescita Cleft oro-facciali Fistola e difetti tracheo-esofagea Facies caratteristica	4 criteri maggiori 3 maggiori + 3 minori
Verloes (2005)	Coloboma Atresia coane Ipoplasia canali semicircolari	Disfunzione romboencefalica (inclusa sordità) Disf. Ipotalamo-ipofisaria Malformazioni orecchio Malf. organi mediastinici Ritardo Mentale	**CHARGE tipica:** - 3 criteri maggiori - 2 criteri maggiori + 2 criteri minori **CHARGE parziale:** - 2 criteri maggiori + 1 criterio minore **CHARGE atipica:** - 2 criteri maggiori, no minori - 1 criterio maggiore + 2 criteri minori

Tabella 3

Bibliografia:

- *Peter Hsu, Alan Ma, Meredith Wilson, George Williams, John Curotta, Craig F Munns and Sam Mehr.CHARGE syndrome: A review.Journal of Paediatrics and Child Health 50 (2014) 504–511*
- *Pagon RA, Graham JM Jr, Zonana J, Yong SL. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. J. Pediatr. 1981; 99: 223–7.*
- *Blake KD, Davenport SL, Hall BD et al. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. Clin. Pediatr. (Phila) 1998; 37: 159–73.*
- *Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. Am. J. Med. Genet. A 2005; 133A: 306–8*

Deficit del gene SHOX: effetto a lungo termine del trattamento con ormone della crescita

Dott. Silvano Bertelloni - U.O. - Pediatria Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
Co-autori: **M. Casella**[1], **F. Massart**[1], **A. Michelucci**[2], **Luciana Biancalana**[3], **G.I. Baroncelli, S Bertelloni**[1]
1 - U.O. - Pediatria Universitaria, Dipartimento Materno-infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa
2 - Laboratorio di Genetica Molecolare, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Introduzione

In un bambino, la bassa statura, cioè una crescita lineare inferiore a specifici parametri di riferimento per età e sesso, rappresenta un sintomo di comune riscontro, essendo presente in molteplici condizioni patologiche, che possono riguardare aspetti endocrini, problematiche di tipo genetico, nutrizionale, psico-affettivo, neoplastiche o associarsi a numerose malattie croniche (1).

Tra le varie forme di bassa statura una delle categorie principali è rappresentata dalle displasie scheletriche, dovute ad alterata formazione e/o modellamento delle strutture ossee. In questo ambito, meritano una particolare attenzione i quadri fenotipici riconducibili ad alterazioni del gene SHOX (short stature homeobox-containg gene on X chromosome) (2). Il gene SHOX, localizzato nella regione PAR1 dei cromosomi sessuali, non è sottoposto al fenomeno di Lyon, per cui sono necessarie due copie attive per assicurare la sua funzione di regolatore della crescita, agendo come un fattore di trascrizione che integra diversi aspetti dello sviluppo osseo e della biologia della cartilagine di coniugazione (2). Nel caso di alterazioni genetiche di SHOX si hanno forme di bassa statura con importanti differenze fenotipiche. La rara displasia mesomelica di Langer è caratterizzata da grave ipostaturalità (-7/-5 deviazioni standard) con arti brevi per ipoplasia di ulna e/o perone con radio e tibia accorciati, deformità di Madelung, micrognatia; tale sindrome è dovuta a mutazioni o delezioni in omozigosi di SHOX (2, 3). L'aploinsufficienza del gene può invece determinare sia la discondrosteosi di Léri-Weill, caratterizzata da bassa statura mesomelica, deformità di Madelung, brevità del IV osso metatarsale o metacarpale, ipertrofia muscolare soprattutto a carico degli inferiori, sia ipostaturalità senza evidenti alterazioni fenotipiche (2, 3). La bassa statura riconducibile ad alterazioni di tale gene può quindi risultare di difficile diagnosi (2).

L'importanza dell'ipostaturalità da alterazioni del gene SHOX deriva comunque sia dalla sua relativa elevata frequenza (Tabella), in quanto secondo alcuni studi potrebbe rappresentare la causa più frequente di bassa statura (3), sia dal fatto che questa condizione può essere trattata, in analogia con la sindrome di Turner, con ormone della crescita ricombinate (rGH) (3, 4). La sua tardiva o mancata identificazione può pertanto precludere l'accesso a un'efficace terapia dell'ipostaturalità, anche solo pochi studi hanno valutato l'outcome a lungo termine in bambini trattati fin dai primi anni di vita.

Caso clinico

G., nato da prima gravidanza con lunghezza e peso alla nascita nei limiti inferiori della norma da genitori non consanguinei, giunge all'osservazione a 3 anni, 9/12 per bassa statura armonica e arresto della crescita (Figura). Periodo perinatale e sviluppo psico-motorio nei primi due anni di vita nella norma. Alimentazione, ritmo sonno-veglia, alvo e diuresi nella norma. I dati auxologici alla prima osservazione dimostrano: altezza -3.3 deviazioni standard (SDS); peso per età staturale -1.28 SDS, indice di massa corporea -0.76 SDS (WHO standards; www.who.int/childgrowth/software/eu/). Le indagini di laboratorio escludono le principali cause endocrine e nutrizionali di bassa statura. La valutazione anamnestica mette in evidenza la presenza di bassa statura in vari membri della linea materna. Sia la mamma che la zia materna presentano alla valutazione clinica e radiologica segni di aplo-insufficienza del gene SHOX degli arti superiori assenti però nel proposito. L'analisi di SHOX con MLPA non rileva anomalie sia della regione codificante che delle regioni "enhancer", mentre il sequenziamento del gene dimostra la transizione da G a A nell'introne 3 del gene SHOX (c.486+25G>A) in eterozigosi, presente anche nella mamma, nella zia materna e nel nonno materno. Il bambino inizia terapia con rGH (dose 0.3 mg/kg/settimana). La dose di rGH è stata poi progressivamente modificata in base ai livelli sierici di IGF1, alla velocità di crescita e all'incremento di peso. Dopo l'inizio della terapia con rGH, si registra un progressivo recupero della crescita staturale, che raggiunge il 50° centile intorno ai 10 anni. All'ultima osservazione (12 anni, 3/12), il bambino - ancora prepubere - presenta un ulteriore miglioramento della crescita staturo-ponderale (Figura). Nel corso del follow-up della durata di oltre 7 anni non sono stati osservati effetti collaterali - clinici o biochimici - conseguenti al trattamento con rGH.

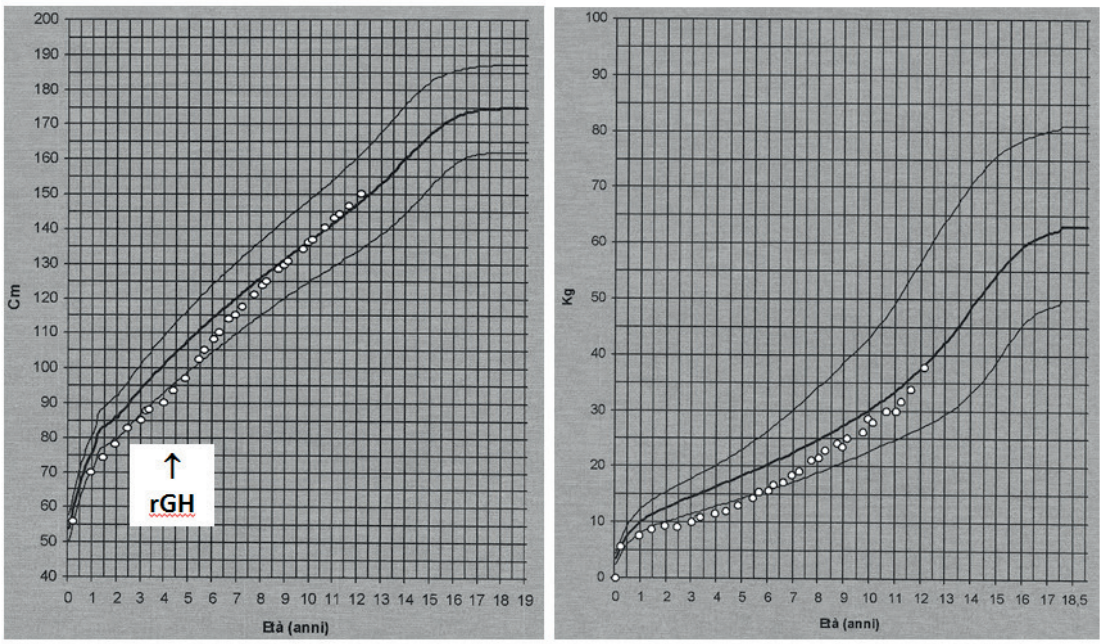


Figura: andamento della crescita staturo-ponderale nei primi anni di vita e dopo l'inizio del trattamento con rGH in un bambino con mutazione nel gene SHOX

Discussione

L'aploinsufficienza del gene SHOX rappresenta la più frequente causa monogenenica di bassa statura (2, 3). Nella forma "classica", le principali manifestazioni somatiche, riassunte in tabella, si caratterizzano per la presenza di una bassa statura disarmonica con disproporzione mesomelica degli arti, deformità di Madelung, brevità del IV-V metacarpo, palato ogivale, scoliosi, micrognazia, pseudo-ipertrofia muscolare. Tuttavia, in età prescolare e soprattutto nel sesso maschile il quadro clinico può essere molto sfumato e il fenotipo può essere caratterizzato solo dall'ipostaturalità. In effetti, difetti di SHOX sono stati rilevati in circa il 10% dei bambini nei quali precedentemente non si riusciva ad identificare una definita causa genetica, endocrina o ambientale alla base della

Parametri	Caratteristiche
Frequenza	~1/1.000 (1-14% dei bambini con bassa statura senza causa apparente)
Fenotipi	Displasia mesomelica di Langer (deficit in omozigosi di SHOX) Discondrosteosi di di Léri-Weill* Bassa statura idiopatica (assenza di reperti clinici, radiologici o endocrino-metabolici)*
Peso nascita	Usualmente normale o di poco ridotto per età e sesso
Curva di crescita	Progressivo rallentamento della crescita nei primi anni di vita, quando la bassa statura può essere l'unica caratteristica clinica; con l'aumentare dell'età può manifestarsi un fenotipo più tipico (ipostaturalità disarmonica della discondrosteosi), che diventa maggiormente evidente alla pubertà e nel sesso femminile per l' effetto degli estrogeni sulle cartilagini di crescita
Velocità di crescita	Ridotta
Età ossea	Normale o poco inferiore all'età cronologica
Inizio pubertà	Normale o lievemente anticipato (possibile rapida progressione)
Proporzioni corporee	Arm spam < lunghezza totale; rapporto statura da seduto/statura totale < -1 DS
Variabilità di genere	Maggiore espressività nel sesso femminile
Statura adulta	Variabilmente compromessa (-4/-1 DS in assenza di terapia)
Laboratorio	Nessun rilievo caratteristico
Genetica	Delezioni o mutazioni del gene SHOX o della regione PAR1 codificante per un gene regolatore (le delezioni nella regione pseudoautosomica del cromosoma X sono più frequenti di quelle del cromosoma Y)
Terapia	GH ricombinante*
Interventi	Diagnosi multidisciplinare (pediatra, genetista, radiologo); gestione dell'ipostaturalità in centri specialistici di endocrinologia pediatrica

Tabella. Aploinsufficienza del gene SHOX: caratteristiche (2, 3).

**forme in eterozigosi*

bassa statura (2, 3). In questi soggetti, come nel nostro bambino, è fondamentale l'indagine anamnestica per rilevare una possibile trasmissione dominate della bassa statura e l'analisi del fenotipo dei genitori e dei nonni, che - nelle forme familiari – possono presentare segni clinici più evidenti rispetto a figli o nipoti ancora prepuberi (2, 3). Si ritiene infatti che gli estrogeni abbiano un ruolo importante per il pieno manifestarsi delle lesioni scheletriche (2).

Per quanto riguarda la terapia con rGH, il trattamento è approvato sia in USA che in Europa, Italia compresa, dalle agenzie regolatorie e l'efficacia della terapia sulla crescita - senza effetti negativi sulle deformità scheletriche - è ben evidente nel presente ragazzo e documentata in trials nazionali e internazionali (2 - 4). Una mancata diagnosi (e conseguente mancato trattamento) può quindi avere conseguenze, oltre che sullo stato di salute della persona affetta, anche per il professionista, in quanto può determinare un contenzioso di tipo medico-legale per "malpractice".

Bibliografia

1. *Bertelloni S. L'ipostaturalità Il Pediatra 2015; XIX(1): 20-34*
2. *Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. Horm Res Paediatr. 2011; 75: 81-89*
3. *Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A Track Record on SHOX: From Basic Research to Complex Models and Therapy. Endocr Rev. 2016; 37: 417-448*
4. *Iughetti L, Vannelli S, Street ME, Pirazzoli P, Bertelloni S, Radetti G, Capone L, Stasiowska B, Mazzanti L, Gastaldi R, Maggio MC, Predieri B. Impaired GH secretion in patients with SHOX deficiency and efficacy of recombinant human GH therapy. Horm Res Paediatr. 2012; 78: 279-287*

Galattorrea causata da ipotiroidismo primitivo non diagnosticato in ragazza con sindrome di Down

Dott. Graziano Cesaretti - Endocrinologia Pediatrica, U.O. Pediatria Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

La galattorrea, escludendo la crisi genitale neonatale, costituisce in età pediatrica e adolescenziale, un evento piuttosto raro, ma di particolare importanza in quanto può essere espressione anche di patologie di rilievo, quali neoplasie ipofisarie.
La condizione di ipotiroidismo conclamato in età pediatrica rappresenta una eventualità oggi non più particolarmente frequente, in quanto la conoscenza delle condizioni predisponenti alle tireopatie, il periodico controllo clinico e la frequente esecuzione di accertamenti che esplorano la funzione e l'immagine della tiroide consentono di mettere in evidenza le alterazioni funzionali ghiandolari in fase iniziale prima che si giunga alla condizione di scompenso.
In ogni caso l'ipotiroidismo primitivo è riportato come una delle cause di galattorrea, il cui meccanismo fisiopatologico è determinato principalmente, ma non solo, dall'effetto di stimolo del TSH sulla prolattina.
Descriviamo in questa occasione, il caso di una ragazza con sindrome di Down in cui la galattorrea è stata la manifestazione clinica di un ipotiroidismo primitivo non riconosciuto.

Caso clinico

Elisa M., ragazza con sindrome di Down, osservata, per galattorrea, all'età di 15 anni e 1 mese.
La paziente è portatrice di una grave cardiopatia congenita (sindrome di Eisenmenger con pervietà del dotto del Botallo, coartazione aortica, ipertensione polmonare con insufficienza respiratoria) ed era stata sottoposta, nei primi giorni di vita, ad intervento chirurgico per correzione di stenosi duodenale da pancreas anulare.
Da alcuni mesi sono comparsi (rilevati con una valutazione retrospettiva) un progressivo aumento del peso corporeo, una riduzione dei livelli di attenzione ed una minore "partecipazione" all'ambiente.
La prima mestruazione era comparsa all'età di 13 anni e 5 mesi con due flussi mestruali nei successivi quattro mesi e successiva amenorrea che perdura attualmente da 16 mesi.
Da circa 20 giorni è comparsa, ad entrambi i capezzoli, una secrezione di liquido di colore lattescente, che si accentua dopo spremitura.
Esame obiettivo

- Statura: cm 137,5 (10°-25° centile per le curve specifiche)
- Peso : kg 63,5
- Gozzo di secondo grado, non dolente, né dolorabile, di consistenza aumentata, senza riscontro di noduli palpabili.
- Stadio puberale: B5, Ph4, I3; alla spremitura (leggera) delle mammelle, fuoriuscita di alcune gocce di liquido lattescente.

Accertamenti emato-chimici:

- LH: 0,1 mU/ml, FSH: 1,5 mU/ml, 17β-estradiolo: 51 pg/ml, prolattina 50,7 ng/ml (vn: 4,8-25), Δ_4-androstenedione: 0,6 ng/ml (vn: 0,2-3,1), DHEAS: 1,3 µg/ml (vn: 1,2-3,6).
- TSH: >100 µU/ml (vn: 0,3-3,6), FT4: 0,57 pg/ml (vn: 5,6-15); FT3: 1,46 pg/ml (vn: 2,4-5,6), anticorpi anti-tireoperossidasi: > 1.000 U/ml (vn: 0-10), anti-tireoglobulina: 121 U/ml (vn: 0-50), anti-tireorecettore: 7,5 U/ml (vn: 0-16).
- Colesterolemia totale: 141 mg/dl, trigliceridemia: 118 mg/dl.
- Anticorpi anti-parete gastrica e anti-surrene: negativi, anti-insula pancreatica: < 1 U/ml (vn: <1).

Accertamenti strumentali

- Ecografia tiroidea (figure 1 e 2): sede: eutopica, margini: irregolari, ecogenicità: nettamente e irregolarmente ri-dotta, ecostruttura: grossolanamente disomogenea, dimensioni del lobo destro: 26,4 x 20,8 x 51,6 mm (volume: 14,73 ml); del lobo sinistro: 31,4 x 23,9 x 53,4 mm (volume: 20,84 ml), istmo: 5,4 mm, volume globale: 35,57 ml (+13,28 DS per l'età), nodularità: assenti, trachea: in asse.

Conclusioni

Reperto ecografico suggestivo per una tiroidite autoimmune giovanile.

- Ecocardiogramma. Presenza di valvola atrio-ventricolare comune, il cui apparato sottovalvolare è ancorato in corrispondenza dell'apice del setto interventricolare, presenza di jet da rigurgito con pressione polmonare sistolica calcolata di circa 90 mm Hg. Assenza di septum primum. Ampio difetto dei cuscinetti endocardici con ampia comunicazione interatriale ed interventricolare. Buona la cinesi globale. Shunt bilanciato. Ventricolo destro: volume aumentato.

Discussione

Un ipotiroidismo primitivo non diagnosticato e quindi in grado di determinare livelli notevolmente elevati di TSH è una delle cause delle rare forme di galattorrea in età pediatrica ed adolescenziale.

In particolare una galattorrea patologica può essere dovuta a varie cause, elencate nella tabella 1.
Da rilevare che il prolattinoma può, a volte, interferire con la normale progressione dello sviluppo puberale determinandone un ritardo, anche se più frequentemente la pubertà procede regolarmente, con normale telarca, pubarca e spurt, ma senza la comparsa del menarca. Infatti la iperprolattinemia può influenzare a livello ipotalamico la increzione tonica o ciclica di LHRH, alterare la sensibilità ipofisaria all'azione dell'LHRH stesso o modificare l'azione steroidogenetica delle gonadotropine a livello ovarico (12).
Nelle condizioni di galattorrea, sebbene la prolattinemia sia spesso elevata, in circa la metà dei casi i livelli sierici dell'ormone sono nell'ambito della norma (7). Pertanto la galattorrea può essere presente in assenza di iperprolattinemia, così come anche la iperprolattinemia non sempre determina galattorrea. Infatti l'assenza della galattorrea può essere dovuta ad insufficiente priming estrogenico o progestinico o alla mancanza di opportuni fattori scatenanti coinvolgenti la secrezione estrogenica. Nei soggetti normoprolattinemici con galattorrea, può essersi verificato, una iniziale transitoria iperprolattinemia, in maniera analoga a quanto accade alle nutrici in cui la secrezione lattea, una volta iniziata, può persistere per mesi, in condizione di normoprolattinemia. Comunque la galattorrea rimane prolat-tino-dipendente, come ben dimostra il fatto che l'impiego dei farmaci che riducono la prolattinemia arresta la galat-torrea.
La galattorrea è, in età pediatrica ed adolescenziale, un raro segno di ipotiroidismo primitivo. I livelli di prolattina possono essere moderatamente al di sopra del normale range o appena ai limiti superiori, ma più spesso sono nell'ambito della norma (8). La somministrazione di ormoni tiroidei per indurre l'eutiroidismo abbassa i livelli di prolattina e generalmente arresta la galattorrea. I meccanismi alla base di queste situazioni sono molteplici e possono coinvolgere complesse alterazioni nella increzione e nella degradazione della prolattina e delle gonadotropine, così pure come variazioni della sensibilità del tessuto mammario.
I pazienti ipotiroidei possono presentare elevati livelli basali di prolattina con una maggiore sensibilità ipofisaria al TRH, come è ben dimostrato dalla risposta notevolmente aumentata del TSH durante il TRH-test, che si accompa-gna anche ad un transitorio aumento della prolattina (5). Alla patogenesi dell'iperprolattinemia nell'ipotiroidismo, contribuiscono quindi l'aumentata secrezione di TRH, che stimola, in aggiunta al TSH, anche la increzione della prolattina stessa (8) e la ridotta clearance metabolica dell'ormone. La terapia con ormoni tiroide riporta i livelli di prolattina a valori normali entro sei mesi. È stato inoltre descritto che anche nell'ipotiroidismo subclinico può essere presente una iperprolattinemia (15).
L'ipotiroidismo conclamato di lunga durata può in effetti essere, sebbene raramente, associato a disturbi del timing puberale (pubertà precoce o amenorrea) (7, 10) e a ovaio policistico (4, 18). I possibili meccanismo chiamati in causa sono legati a:

- una aumentata secrezione di TRH, che stimola, in aggiunta al TSH, anche la secrezione della prolattina stessa (2);
- un'azione diretta del TRH sulle cellule gonadotrope ipofisarie (14, 17);

Tabella 1. Cause di galattorrea patologica

- Adenoma prolattino-secernente
- Altre neoplasie e altre patologie ipofisarie
- Neoplasie ed altre patologie ipotalamiche
- Ipotiroidismo primitivo
- Insufficienza renale
- Insufficienza epatica
- Farmaci:
  - → Bloccanti il recettore dopaminergico (clorpromazina, butirrofenoni, aloperidolo)
  - → Inibitori della sintesi della dopamina (α-metil-dopa)
  - → Antagonisti della dopamina (fenotiazine, butirrofenoni, tioxanteni, metoclopramide, tiapridici)
  - → Depletori delle catecolamine: reserpina
  - → Agonisti colinergici (fisiostigmina)
  - → Antagonisti istaminergici H2 (cimetidina, ranitidina)
  - → Anticonvulsivanti (fenitoina)
  - → Anestetici
  - → Benzodiazepine
  - → Antidepressivi triciclici (amoxapina, imipramina, amitriptilina)
  - → Inibitori del re-uptake della serotonina (paroxetina, fluoxetina)
  - → Anti-ipertensivi (labetololo, reserpina, verapamile)
  - → Contraccettivi orali ad elevato contenuto di estrogeni
  - → Oppiacei e antagonisti degli oppiacei (eroina, metadone, apomorfina, morfina)
  - → Isoniazide

- il fatto che l'alterato metabolismo degli steroidi sessuali determini una riduzione del fattore inibente la prolattina con conseguente iperprolattinemia (6);
- il dato che le aumentate concentrazioni di prolattina circolante possono aumentare la sensibilità delle ovaie alle gonadotropine circolanti, incrementando il numero dei recettori per LH (1);
- la possibilità che il TSH agisca sui recettori dell'LH o soprattutto su quelli dell'FSH (omologhi a quelli del TSH) stimolando la secrezione di estradiolo (14);
- la dimostrazione che l'ipotiroidismo causa una alterazione ipotalamica che modifica la normale soppressione tonica della secrezione ipotalamica di LHRH (16).

Il caso da noi riportato mette in evidenza come un ipotiroidismo primitivo conclamato causato da una tiroidite autoimmune giovanile non riconosciuta e quindi non adeguatamente trattata si è manifestato con la comparsa di galattorrea, legata ad un aumento della prolattina. È da tenere presente che i soggetti con sindrome di Down sono particolarmente predisposti a presentare tireopatie autoimmuni (9) e quindi, a maggior ragione, un controllo della funzione tiroidea risulta necessaria periodicamente. La ragazza descritta presentava una tiroidite autoimmune giovanile che può tipicamente evolvere, soprattutto quando è presente una condizione predisponente di base, come l'anomalia cromosomica, verso l'ipotiroidismo: in effetti il reperto ecografico mette in evidenza una tiroide chiaramente disomogenea, diffusamente ed irregolarmente ipoecogena ed nettamente aumentata di volume, tanto da configurare il grado 4 della classificazione di Sostre e Reyes. Obiettivamente nel nostro caso la situazione di base della sindrome di Down in cui i cambiamenti cognitivi e comportamentali potevano essere meno facilmente identificabili, la presenza di una cardiopatia complessa che rendeva la ragazza meno attiva per l'incapacità di eseguire sforzi fisici e il sovrappeso legato sia alla condizione di base sia all'immobilità hanno reso sicuramente difficile il riconoscimento dei segni di ipotiroidismo, quali le variazioni comportamentali, il gozzo e l'aumento ulteriore di peso.

Analogamente al caso da noi descritto, un caso di un soggetto con sindrome di Down in cui sono state le altera-zioni del timing puberale a rivelare un ipotiroidismo autoimmune primario è stato riportato recentemente (5) in un caso di una bambina di 7 anni e 4 mesi che presentava da circa 3 mesi una grave metrorragia, che era stata preceduta dalla comparsa del telarca. Erano presenti una ridotta velocità i crescita, un aumento del peso, un ritardo della maturazione ossea ed anche ovaie policistiche bilaterali. In questo caso la ghiandola tiroidea non era aumentata di dimensioni ed il test LHRH non dimostrava una attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Era presente un valore di TSH di 792 µUI/ml (vn: 0-5-4) con FT4 di 3 pmol/l (vn: 10-20) e positività degli anticorpi anti-tireoperossidasi; la prolattina era di 33 ng/ml (vn: 2-18). In conclusione, il caso descritto mette in evidenza come il mancato riconoscimento di una condizione di ipotiroidismo, peraltro sempre da ricercare nei soggetti con sindrome di Down, abbia determinato un notevole aumento dei valori sierici di TSH, tali da causare la comparsa di galattorrea bilaterale, come segno rivelatore della disfunzione tiroidea.

Bibliografia

1. *Advis JP, Richards JS, Ojeda SR: Hyperprolactinemia induced precocious puberty: studies on the mechanism(s) by which prolactin en-hances ovarian progesterone responsiveness to gonadotrophins in prepubertal rats. Endocrinology 1981; 108: 1333-42.*
2. *Bhattacharya M, Mitra AK: Regression of precocious puberty in a child with hypothyroidism after thyroxine therapy. Indian Pediatr 1992; 29: 96-8.*
3. *Chaieb L, Chadli-Chaieb M, Chaieb A, Zebidi A, Allegue M. Primary amenorrhea-galactorrhea with hyperprolactinemia and huge pitui-tary enlargement in juvenile primary hypothyroidism. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 46: 159-62.*
4. *Chattopadhyay A, Kumar V, Marulaiah M: Polycystic ovaries, precocious puberty and acquired hypothyroidism: the Van Wyk and Grumbach syndrome. J Ped Surg 2003; 38: 1390-2.*
5. *Chemaitilly W, Thalassinos C, Emond S, Thibaud E. Metrorrhagia and precocious puberty revealing primary hypothyroidism in a child with Down's syndrome. Arch Dis Childh 2003; 88-330-1.*
6. *Costin G, Kershnar AK, Kogut AD et al: Prolactin activity in juvenile hypothyroidism and precocious puberty. Pediatrics 1972; 50: 881-9.*
7. *Frantz AG, Wilson JD: Endocrine disorders of the breast. In: Williams Textbook of Endocrinology, 8th edition, Wilson JD, Foster DW, eds, WB Saunders Company, Philadelphia, PA, 1992, pp. 953-75.*
8. *Honbo KS, Van Herle AJ, Kellet KA: Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. Am J Med 1978; 64: 782-7.*
9. *Karlsson B, Gustaffson J, Hedov G, et al: Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. Arch Dis Childh 1998; 79: 242-5.*
10. *LaFranchi S, Hypothyroidism. In: Nelson Textbook of Pediatrics, Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB, eds, WB Saunders Company, Philadelphia, PA, 2000, pp 1698-704.*
11. *Mabini R, Wergowske G, Baker FM: Psychopharmacology: galactorrhea and gynecomastia in a hypothyroid male being treated with risperidone. Psychiatr Serv 2000; 51: 983-5.*
12. *McNeilly AS: Prolactin and the control of gonadotrophins secretion. J Endocrinol 1987; 115: 1-5.*
13. *Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition, Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds, WB Saunders Company;, Philadelphia, 2003, pp. 177-279.*
14. *Niedziela M, Korman E: Severe hypothyroidism due to autoimmune atrophic thyroiditis – predicted target height and a plausible mech-anism for sexual precocity. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 901-7.*
15. *Pietrobelli DJ, Artese R, Duhart JE, Katz D, Benencia H.: Hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. Medicina (B Aires) 2001; 61: 275-8.*
16. *Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Williams Textbook of Endocrinology, 9th edition, Wilson JD, Foster DW, eds, WB Saunders Com-pany;, Philadelphia, 1998, pp. 165-248.*
17. *Singh SK, Singh R, Maurya VK: Isolated menarche and multicystic ovaries in a 7 ½-year-girl with hypothyroidism. Ind. Pediatrics 2001; 38: 1431-2.*
18. *Van Wyk JJ, Grumbach MM: Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormo-nal overlap in pituitary feedback. J Pediatr 1960; 57: 416-35.*

Gonadoblastoma bilaterale in paziente affetta da Sindrome di Turner con mosaicismo 45,XO/46,XY

Dott.ssa Rossella Gelsomino - Divisione di Endocrinologia - Presidio Ospedaliero "Garibaldi-Nesima" - Catania

Introduzione

La Sindrome di Turner consiste in un insieme di caratteristiche fisiche e disfunzioni d'organo/apparato legati all'assenza totale o parziale (aploX o mosaicismo) di uno dei due cromosomi sessuali o alterazioni strutturali di essi.
La mancanza di uno dei due cromosomi sessuali può essere dovuta sia alla perdita del cromosoma durante la gametogenesi, sia ad un errore durante una delle suddivisioni precoci che avvengono nello zigote fecondato.
La sindrome da un punto di vista clinico è caratterizzata da disgenesia gonadica con amenorrea, infantilismo sessuale, bassa statura e caratteristiche fenotipiche che interessano diversi organi e apparati.
Lo studio del cromosoma X che consente di porre diagnosi di certezza viene effettuato generalmente su leucociti di sangue periferico tramite indagine citogenetica, il cariotipo o mappa cromosomica ma talvolta per una migliore definizione diagnostica è necessario utilizzare cellule provenienti dai tessuti come i fibroblasti (cellule ottenute tramite biopsia cutanea).
Circa il 50-60% delle pazienti con Sindrome di Turner presenta un cariotipo 45,XO mentre il resto presenta alterazioni strutturali del cromosoma X o più frequentemente mosaicismi ovvero una condizione in cui non tutte le cellule dell'individuo hanno il medesimo corredo cromosomico ma ve ne sono alcune con 46,XX ed altre con 45,XO, in questi casi l'errore si è verificato in una fase tardiva del processo di divisione cellulare e il quadro clinico può essere più o meno grave a seconda della percentuale di cellule patologiche presenti.
In un 5% circa dei mosaicismi Turner, rilevati citogeneticamente, vi può essere la presenza di un cromosoma Y o solo di piccole parti di tale cromosoma che possono essere libere o attaccate ad altri cromosomi mediante processi di traslocazione. Tali frammenti cromosomici possono talvolta essere così piccoli da poter essere visualizzati solo con tecniche di genetica molecolare.
La capacità di rilevare un mosaicismo dipende dal numero delle cellule esaminate, dal tipo di tessuto analizzato e soprattutto dalla sensibilità della metodica applicata in quanto spesso le metodiche convenzionali possono non mettere in evidenza anomalie strutturali dei cromosomi specie se sono piccole e rare.
Rilevare un mosaicismo contenente materiale Y è di fondamentale importanza in quanto questa condizione si associa nel 20-30% dei casi ad un aumento di rischio di sviluppare neoplasie germinali. Il più frequente di questi tumori è il gonadoblastoma ovvero un tumore benigno misto composto da due tipi cellulari: grosse cellule simili a quelle del seminoma e piccole cellule che riconoscono cellule del sertoli immature e cellule della granulosa (possono essere presenti anche cellule simili a quelle di Leyding e cellule luteiniche). In un terzo dei casi il tumore può essere bilaterale.
Questo tumore può evolvere spesso verso un disgerminoma ma anche in altre forme di tumori germinali maligni. Pertanto nelle pazienti con cariotipo contenente materiale Y vi è l'indicazione ad una asportazione delle gonadi (gonadectomia) per l'elevato rischio di degenerazione maligna.
Queste neoplasie sono infrequenti in età infantile ma il rischio aumenta con l'età adulta, l'aumento delle gonadotropine può infatti rappresentare un fattore di proliferazione cellulare.

Caso clinico

Ragazza di 13 anni giunge alla nostra osservazione presso gli ambulatori di endocrinologia pediatrica del nostro centro per bassa statura, obesità ed amenorrea primaria.
Alla prima visita la paziente presenta un'altezza di 140.7 cm (inferiore al 3° centile delle curve di crescita secondo Tanner), un peso di 45.9 Kg (> del 90° centile) e all'esame obiettivo mostra cubito valgo bilateralmente, palato ogivale, numerosi nevi al torace, collo ed addome, attaccatura dei capelli a tridente, brevità del IV metacarpo, lieve pterigio ed epicanto. I caratteri sessuali secondari erano assenti eccetto un lievissimo accenno di pubarca ed ircarca.
Gli esami emochimici mettono in evidenza rialzo delle transaminasi (GOT 98 mU/ml vn: <34, GPT 164 U/L vn:<55) senza anomalie morfologiche a carico del fegato, livelli elevati di gonadotropine (LH 13.7 mU/ml, vn:1.1-11.6, FSH 102 mU/ml, vn: 2.8-14.4), bassi livelli di 17 beta estradiolo (12 pg/ml, vn: 20-

200); testosterone, delta 4 androstenedione e 17OH progesterone sono nel range delle norma.
All'ecografia utero-ovarica riscontro di utero ipoplasico con caratteri di tipo infantile (rapporto corpo-collo a favore del collo, DL 36 mm, DAP 8 mm, DT 16 mm) e di piccoli abbozzi di gonadi rudimentali.
Nel sospetto di Sindrome di Turner è stata dunque eseguita analisi del cariotipo su linfociti di sangue periferico (100 metafasi analizzate) deponente per Mosaicismo Turner 45,XO/46,XY.
La paziente successivamente è stata sottoposta ad intervento laparoscopico esplorativo con asportazione delle gonadi rudimentali e all'esame istologico riscontro di 2 frammenti di 3.5 e 4 cm di gonadoblastoma con focolai bilaterali di neoplasia.
Inizia per la bassa statura terapia con GH alla posologia di 0,040 mg/kg/die con progressivo miglioramento della velocità di crescita e della crescita staturale fino al raggiungimento di un'altezza finale pressochè corrispondente al target genetico.
Raggiunta una maturazione scheletrica di 12 anni inizia terapia con gli ormoni sessuali: estrogeno per via transdermica (1 cerotto da 50 mcg 2 vv/sett per i primi 21 gg del ciclo) per avviare la pubertà e dopo circa due anni progestinico (medrossiprogesterone 10 mg: 1 cp dal 10° al 21° giorno del ciclo) per indurre il ciclo mestruale e mantenerne una regolare ciclicità.
Conclusioni: Il gonadoblastoma è un tumore benigno raro che può essere presente, anche bilateralmente, in circa il 30% delle pazienti affette da Sindrome di Turner con cariotipo contenente cromosoma Y.
Sebbene la storia naturale del gonadoblastoma, in epoca prepuberale, rimane sconosciuta questo può comparire già nella prima decade di vita.
Pertanto la gonadectomia profilattica per via laparoscopica è sempre raccomandata sin dall'epoca prepuberale anche quando le gonadi sono molto piccole e il tumore è benigno per evitare il rischio che questo nel tempo degeneri verso forme tumorali maligne.

Bibliografia

-*Virginia P. Sybert and Elizabeth McCauley. Turner's Syndrome. N Engl Med 2004;*

351:1227-38

- *Carolyn A. Care of Girl and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. JCEM 2007; 92:10-25*
- *Cools M et al. Gonadoblastoma Arising in Undifferentiated Gonadal Tissue within Dysgenetic Gonads. JCEM 2006; 91:2404-2413*
- *Claus Hojbjerg Gravholt et al. Occurrence of Gonadoblastoma in Females with Turner Syndrome and Y Chromosome Material: A Population Study. JCEM 2000; 85:3199-3202*



Ora che ho LA TUA attenzione

Per i tuoi pazienti con diabete che necessitano un trattamento insulinico basale

Abasaglar® è indicato per il trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.[1]

PARLIAMO DI ABASAGLAR, la nuova **insulina glargine** dell'Alleanza tra Boehringer Ingelheim e Lilly. Abasaglar è la **prima insulina biosimilare** in ambito diabetologico e rappresenta l'ultima di una lunga serie di nuove opzioni terapeutiche che l'Alleanza tra Boehringer Ingelheim e Lilly ha reso disponibili per i pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2. Abasaglar è insulina glargine con un **provato profilo di efficacia e sicurezza**[2,3], disponibile in una **nuova KwikPen** (device preriempito): una penna facile da usare[4] e accurata nel dosaggio[5]. Abasaglar è anche disponibile in cartuccia per penna ricaricabile. Con Abasaglar, Boehringer Ingelheim e Lilly rendono disponibile una soluzione terapeutica efficace e sicura per i pazienti con diabete, servizi e materiali educazionali dedicati, contribuendo a ridurre i costi di trattamento[6].



Classe di rimborsabilità: A - RR
Prezzo al pubblico: Abasaglar KwikPen 3 ml 5 pen € 67,24

1. RCP Abasaglar - Riassunto delle caratteristiche di prodotto - **2.** Blevins TC et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. Diabetes Obes Metab. 2015 Aug;17(8):726-33. - **3.** Rosenstock J1et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). Diabetes Obes Metab. 2015 Aug;17(8):734-41. - **4.** Schwartz Set al. Humalog KwikPen: An insulin-injecting pen designed for ease of use Expert Review of Medical Devices 2010;7: 735-43 - **5.** Tenore GC. Accuratezza della dose, facilità d'uso e preferenza del paziente: risultati di uno studio di simulazione che ha comparato tre penne pre-riempite con analoghi rapidi dell'insulina. Beyond Glycemia 2014;n/a: 1-17 - **6.** DeVries JH, Gough SC, Kiljanski J, et al. Biosimilar insulins: a European perspective Diabetes Obesity and Metabolism 2015;17: 445-51

abasaglar®
insulina glargine

ITBAS00020 - Depositato presso AIFA il 11/02/2016

Boehringer Ingelheim

Lilly

Humatrope®
somatropina



HumatroPen 24mg

Facile da insegnare e da usare[5]

- Facile iniezione
- Chiara lettura della dose
- Copriago
- Migliore compliance[2, 3]
- Minor volume di somministrazione
- Maggiore durata della cartuccia
- Ampio range di dosaggio: 0,10 - 6,00 mg
- Incremento minimo di 0,10 mg

Perché?

MAGGIOR CONCENTRAZIONE
Minor volume di somministrazione[1]

DOSAGGIO PIÙ ALTO IN COMMERCIO
Minor numero di cartucce/anno[1]

Quindi?

- Corsa del pistone più breve[2]
- Autonomia con il farmaco[3]
- Minor dolore[3]
- Minori sostituzioni, minor stoccaggio e minori visite in farmacia
- Minor costi per i pazienti[#]

Compliance

Maggior aderenza terapeutica[3]

Clinical outcome

Raggiungimento del target terapeutico[2]



L'efficacia della terapia con GH è dipendente dall'aderenza del paziente al trattamento.[4]
La scelta appropriata della formulazione è fondamentale per garantire i risultati clinici a lungo termine.[2]

Minori costi diretti nelle regioni dove si paga il ticket

Humatrope 24 mg prezzo prezzo al pubblico € 745,34 classe A nota 39, RRL - RCP in allegato

1) RCP Humatrope - 2) Haverkamp F., Gasteyger C. A review of biopsychosocial strategies to prevent and overcome early-recognized poor adherence in growth hormone therapy of children. J Med Econ. 2011;14(4):448-57. doi: 10.3111/13696998.2011.590829. Epub 2011 Jun 9. - 3) Heise T. et al Impact of injection speed and volume on perceived pain duringsubcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-centre, randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2014 Oct;16(10):971-6. doi: 10.1111/dom.12304. Epub 2014 May 11. - 4) Fisher BG, Acerini CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: asystematic review. Horm Res Paediatr. 2013;79(4):189-96. doi: 10.1159/000350251. Epub 2013 Apr 30. - 5) Manuale d'uso HumatroPen 24 mg.

Lilly

ITHMT00248a - Depositato presso AIFA in data 21/11/2016

Humatrope®
somatropina

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Humatrope 6 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile. Humatrope 12 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile. Humatrope 24 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Humatrope 6 mg: la cartuccia contiene 6 mg di somatropina. Quando ricostituita, contiene 2,08 mg/ml. Humatrope 12 mg: la cartuccia contiene 12 mg di somatropina. Quando ricostituita, contiene 4,17 mg/ml. Humatrope 24 mg: la cartuccia contiene 24 mg di somatropina. Quando ricostituita, contiene 8,33 mg/ml. La somatropina viene prodotta mediante tecnica del DNA ricombinante in Escherichia coli. Humatrope contiene meno di 1 mmol di sodio per dose, in pratica è privo di sodio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Polvere e solvente per soluzione iniettabile. La polvere è di colore bianco o quasi bianco. Il solvente è una soluzione limpida. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche - Pazienti pediatrici** Humatrope è indicato per il trattamento a lungo termine dei bambini con deficit di statura dovuto ad inadeguata secrezione dell'ormone della crescita endogeno. Humatrope è indicato anche per il trattamento della bassa statura nelle bambine con Sindrome di Turner, confermata dall'analisi cromosomica. Humatrope è indicato inoltre per il trattamento del ritardo di crescita nei bambini prepuberi con insufficienza renale cronica. Humatrope è indicato anche per il trattamento di pazienti con deficit staturale associato ad un'alterata funzione del gene SHOX, confermata dall'analisi del DNA. Humatrope è indicato inoltre per il trattamento del disturbo di crescita (altezza attuale SDS < -2,5 ed altezza corretta in base alla statura dei genitori SDS < -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a –2 SD, che non hanno presentato un recupero della crescita (velocità di crescita SDS < 0 durante l'ultimo anno) entro l'età di 4 anni od oltre. **Pazienti adulti** Humatrope è indicato per la terapia sostitutiva negli adulti con deficit marcato dell'ormone della crescita. I pazienti con grave deficit dell'ormone della crescita nell'età adulta sono definiti come pazienti con patologia ipofisaria-ipotalamica nota e con almeno un deficit noto di un ormone ipofisario, che non sia prolattina. Questi pazienti devono sottoporsi ad un singolo test dinamico al fine di diagnosticare od escludere un deficit della crescita. Nei pazienti con deficit isolato di ormone della crescita ad insorgenza in età pediatrica (senza evidenza di patologia ipofisaria-ipotalamica o che non siano stati sottoposti ad irradiazione cranica) si raccomanda l'esecuzione di due test dinamici, ad eccezione di quelli con un basso valore di IGF-1 (< -2SDS) per i quali può essere effettuato un singolo test. Il limite di riferimento del test dinamico impiegato deve essere preciso. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Humatrope è somministrato mediante iniezione sottocutanea, dopo essere stato ricostituito. Dosi e tempi di somministrazione devono essere personalizzati. Tuttavia per: **Pazienti pediatrici con deficit di ormone della crescita** Il dosaggio raccomandato è di 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno, da somministrare per via sottocutanea; ciò equivale a circa 0,7-1,0 mg/m2 di superficie corporea al giorno. **Pazienti adulti con deficit di ormone della crescita** Il dosaggio iniziale raccomandato è di 0,15-0,30 mg al giorno. Nei pazienti più anziani e negli obesi può essere necessario un dosaggio iniziale più basso. Tale dose deve essere gradualmente aumentata a seconda del fabbisogno individuale del paziente basato sulla risposta clinica e sulle concentrazioni sieriche di IGF-1. Il dosaggio totale giornaliero generalmente non supera 1 mg. Le concentrazioni di IGF-1 devono essere mantenute al di sotto del limite superiore dell'intervallo normale specifico per l'età. Si consiglia di somministrare la dose minima efficace; il fabbisogno può diminuire con l'aumentare dell'età. Il dosaggio di somatropina deve essere diminuito nei casi di edema persistente o di grave parestesia, al fine di evitare lo sviluppo della sindrome del tunnel carpale (vedere paragrafo 4.8). **Pazienti con Sindrome di Turner** Il dosaggio raccomandato è di 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per iniezione sottocutanea, da effettuare preferibilmente alla sera. Tale dosaggio equivale a circa 1,4 mg/m2 di superficie corporea al giorno. **Pazienti prepuberi con insufficienza renale cronica** Il dosaggio raccomandato è di 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per iniezione sottocutanea. **Pazienti in età pediatrica con alterata funzione del gene SHOX** Il dosaggio raccomandato è di 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, da somministrare per via sottocutanea. **Pazienti in età pediatrica nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)** Il dosaggio raccomandato è di 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno (equivalente a 1 mg/m2 di superficie corporea al giorno), per iniezione sottocutanea, fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere al paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno di terapia, se la velocità di crescita è inferiore a + 1,0 SDS. Il trattamento deve essere interrotto se la velocità di crescita è < 2 cm/anno e, qualora fosse necessaria una conferma, se l'età ossea è > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatura delle epifisi. Le sedi dell'iniezione sottocutanea dovranno essere variate al fine di evitare la comparsa di lipoatrofia. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni** La somatropina non deve essere usata se ci sono segni di neoplasia in fase attiva. Prima di iniziare la terapia con ormone della crescita, le neoplasie endocraniche devono essere inattive ed il trattamento anti-tumorale deve essere completato. Il trattamento deve essere interrotto se c'è evidenza di crescita tumorale. Humatrope non deve essere ricostituito con l'accluso solvente nei soggetti con accertata sensibilità al metacresolo o al glicerolo. Humatrope non deve essere usato per favorire la crescita nei bambini con saldatura completa delle epifisi. Il trattamento con l'ormone della crescita non deve essere iniziato in pazienti in condizioni critiche acute per complicanze secondarie ad interventi chirurgici "a cuore aperto" o addominali, a politrauma accidentale oppure in pazienti con insufficienza respiratoria acuta (vedere paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Non deve essere superata la dose giornaliera massima raccomandata (vedere paragrafo 4.2). Pazienti pediatrici precedentemente trattati con ormone della crescita durante l'infanzia fino al conseguimento dell'altezza definitiva, devono essere rivalutati per un deficit dell'ormone della crescita dopo la chiusura delle epifisi, prima che una terapia sostitutiva alle dosi consigliate per gli adulti possa essere iniziata. Diagnosi e terapia con Humatrope devono essere instaurate e controllate da medici qualificati e con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Fino ad ora non c'è motivo di ritenere che la terapia sostitutiva con l'ormone della crescita abbia influenza sulla percentuale di ricomparsa o di ricrescita di neoplasie intracraniche, tuttavia la pratica clinica abituale richiede periodiche valutazioni morfologiche dell'ipofisi nei pazienti con anamnesi di patologia ipofisaria. Si raccomanda di effettuare un'indagine radiologica di base in questi pazienti prima di iniziare una terapia sostitutiva con l'ormone della crescita. Nei sopravvissuti a tumori durante l'infanzia, è stato riportato, nei pazienti trattati con somatropina, un rischio maggiore di un tumore secondario (benigno o maligno). In particolare, i più comuni di questi tumori secondari sono stati i tumori intracranici. In caso di grave o ricorrente cefalea, disturbi della vista, nausea e/o vomito, si raccomanda di eseguire un esame del fondo dell'occhio per la diagnosi di un eventuale edema della papilla. Se l'edema della papilla è confermato, deve essere presa in considerazione una diagnosi di ipertensione endocranica benigna e, se ritenuto opportuno, il trattamento con l'ormone della crescita deve essere interrotto. Al momento non ci sono dati sufficienti circa la condotta clinica da tenere nei pazienti nei quali l'ipertensione endocranica benigna si è risolta. Nel caso si decida di riprendere il trattamento con l'ormone della crescita, è necessaria un'attenta osservazione del paziente in merito alla ricomparsa di sintomi d'ipertensione endocranica. Pazienti con alterazioni endocrine, compreso il deficit di ormone della crescita, possono presentare più frequentemente alterazioni a carico delle epifisi. Qualsiasi bambino in cui compare un'andatura zoppicante durante la terapia con l'ormone della crescita dovrà essere controllato con molta attenzione. L'ormone della crescita determina un aumento della conversione extratiroidea del T4 in T3 e può, come tale, smascherare una situazione di ipotiroidismo incipiente. In tutti i pazienti deve pertanto essere effettuato un monitoraggio della funzionalità tiroidea. Nei pazienti con ipopituitarismo, la terapia sostitutiva abituale deve essere attentamente monitorata quando viene utilizzato l'ormone somatotropo. Nei pazienti pediatrici, il trattamento deve essere continuato fino al completamento della crescita staturale. E' opportuno che non si superi il dosaggio raccomandato a causa dei rischi potenziali di acromegalia, iperglicemia e glicosuria. Prima di iniziare il trattamento con somatropina per il ritardo di crescita secondario ad insufficienza renale cronica, i pazienti devono essere seguiti per un anno per controllare il disturbo di crescita. Deve essere stabilito un trattamento conservativo per l'insufficienza renale cronica (che include il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo, dello status nutrizionale per un anno prima della terapia) da mantenere durante la terapia. Il trattamento con somatropina deve essere interrotto al momento di effettuare il trapianto renale. Gli effetti dell'ormone della crescita sul recupero funzionale organico sono stati valutati in due studi clinici controllati con placebo che coinvolgevano 522 pazienti adulti in condizioni critiche per complicanze secondarie ad interventi chirurgici "a cuore aperto" o addominali, a politrauma oppure affetti da insufficienza respiratoria acuta. La mortalità è stata più alta (41,9 % contro 19,3%) nei pazienti trattati con ormone della crescita (dosi di 5,3-8 mg/die) rispetto a quelli trattati con placebo. Non è stata valutata la sicurezza della continuazione del trattamento in pazienti già in terapia sostitutiva per le indicazioni autorizzate e che, contemporaneamente, sviluppino queste condizioni. Pertanto, in pazienti in condizioni critiche acute deve essere valutato il potenziale beneficio della continuazione del trattamento rispetto ai potenziali rischi. A seconda della dose e della via di somministrazione, la terapia con estrogeni può influenzare la risposta al trattamento con l'ormone della crescita. In confronto agli uomini, nelle donne possono essere necessarie dosi più alte dell'ormone della crescita per conseguire un equivalente aumento della concentrazione sierica di IGF-1, soprattutto nelle donne che ricevono terapia sostitutiva con estrogeni per via orale. Se viene modificata la via di somministrazione degli estrogeni (da orale a transdermica o viceversa), la dose di ormone della crescita deve essere nuovamente titolata (vedere paragrafo 4.5). Lungo il corso della terapia può essere osservata una sensibilità crescente all'ormone della crescita (espressa come modifica della concentrazione sierica di IGF-1 in base alla dose dell'ormone della crescita), in particolare negli uomini. A meno che i pazienti con sindrome di Prader-Willi abbiano anche una diagnosi di deficit di ormone della crescita, Humatrope non è indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti con deficit di statura dovuto a sindrome di Prader-Willi confermata geneticamente. Sono stati segnalati casi di apnea notturna e di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi con uno o più dei seguenti fattori di rischio dopo che avevano iniziato la terapia con ormone della crescita: obesità grave, storia di ostruzione delle vie respiratorie superiori o apnea notturna, o infezione respiratoria non meglio specificata. Poiché la somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina, i pazienti devono essere controllati per accertare l'esistenza di una intolleranza al glucosio. Nei pazienti con diabete mellito, può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina dopo che la terapia con somatropina è iniziata. I pazienti con diabete o con intolleranza al glucosio devono essere attentamente controllati durante la terapia con somatropina. I pazienti anziani (di età ≥ a 65 anni) sono più sensibili all'azione di Humatrope e possono essere più inclini a sviluppare (gravi) reazioni avverse. Sono disponibili dati limitati nei pazienti con oltre 80 anni di età. Non sono disponibili dati relativi ad un trattamento prolungato negli adulti. Prima di iniziare il trattamento devono essere escluse altre cause o trattamenti che possano spiegare il disturbo di crescita nei bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale. Nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale si raccomanda di controllare i livelli plasmatici a digiuno di insulina e glicemia prima di iniziare il trattamento e, successivamente, una volta l'anno. Nei pazienti con un aumentato rischio di diabete mellito (ad es. anamnesi familiare di diabete, obesità, grave resistenza all'insulina, acantosi nigricans) deve essere effettuato il test da carico orale di glucosio (OGTT). In caso di presenza di diabete conclamato l'ormone della crescita non deve essere somministrato fino a che il diabete non sia stato stabilizzato con appropriate misure terapeutiche. Successivamente, l'ormone della crescita può venire somministrato controllando con attenzione i parametri metabolici appropriati. Può essere necessario un aumento del dosaggio di insulina. Nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica di IGF-I prima di iniziare il trattamento e, successivamente, due volte l'anno. Se, dopo ripetute determinazioni, i livelli di IGF-I risultano maggiori di + 2 SD rispetto ai valori di riferimento per sesso, età e stadio di sviluppo puberale, deve essere preso in considerazione il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per un eventuale aggiustamento posologico. Si raccomanda di non iniziare il trattamento con Humatrope nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale e nei bambini con alterata funzione del gene SHOX quando sono prossimi alla pubertà poiché l'esperienza clinica è limitata. Parte del guadagno staturale ottenuto con l'ormone della crescita nei bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale, può essere perso se il trattamento viene interrotto prima del raggiungimento dell'altezza definitiva. **Pancreatite nei bambini** I bambini trattati con somatropina possono avere un rischio maggiore di sviluppare pancreatite rispetto agli adulti trattati con somatropina. Sebbene rara, la pancreatite deve essere tenuta in considerazione nei bambini trattati con somatropina che presentano dolore addominale. **Progressione della scoliosi nei pazienti in età pediatrica** La scoliosi può progredire in qualsiasi bambino durante la crescita rapida. I segni della scoliosi devono essere monitorati durante il trattamento. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** I pazienti con diabete mellito che ricevono contemporaneamente somatropina possono avere bisogno di un

Lilly

aggiustamento delle loro dosi di insulina e/o di altri farmaci anti-iperglicemici. Se è richiesta una terapia sostitutiva con glucocorticoidi, il dosaggio e l'adesione alla terapia con glucocorticoidi devono essere attentamente controllati per evitare sia la comparsa di insufficienza surrenalica che l'inibizione degli effetti di stimolazione della crescita. Nei pazienti trattati con somatropina, un iposurrenalismo secondario precedentemente non diagnosticato può essere slatentizzato, richiedendo terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Nelle donne in trattamento sostitutivo con estrogeni per via orale, può essere richiesta una dose più alta di ormone della crescita per conseguire lo scopo del trattamento (vedere paragrafo 4.4). La somatropina può aumentare nell'uomo l'attività enzimatica del citocromo P450 (CYP) e può portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche e ad una diminuzione di efficacia di farmaci metabolizzati dal CYP3A, come gli steroidi sessuali, i corticosteroidi, la ciclosporina e gli antiepilettici. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale con Humatrope. Non è noto se Humatrope possa causare un danno fetale in caso di somministrazione durante la gravidanza, oppure se possa alterare la capacità di riproduzione. Humatrope deve essere somministrato in gravidanza solo in caso di effettiva necessità. Non esistono studi effettuati con Humatrope in donne durante l'allattamento. Non è noto se il farmaco venga escreto nel latte umano; dato che molti farmaci passano nel latte umano, si consiglia molta cautela nel somministrare Humatrope a donne durante l'allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Humatrope non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** La seguente tabella riportante gli effetti indesiderati e relative frequenze si basa su studi clinici e sui rapporti spontanei dopo la commercializzazione.

Disturbi del sistema immunitario
Ipersensibilità al solvente (metacresolo/glicerolo): 1%-10%

Patologie endocrine
Ipotiroidismo: 1%-10%

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Ginecomastia: < 0,01% nei pazienti pediatrici; 0,1%-1% nei pazienti adulti

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Lieve iperglicemia: 1% nei pazienti pediatrici; 1%-10% nei pazienti adulti
Diabete mellito Tipo 2: 0,1%-1% nei pazienti pediatrici; casi in pazienti adulti sono stati riportati spontaneamente con una frequenza non nota
Resistenza all'insulina

Patologie del sistema nervoso
Ipertensione endocranica benigna: 0,01%-0,1%
Cefalea: > 10% nei pazienti adulti
Insonnia: < 0,01% nei pazienti pediatrici; 1%-10% nei pazienti adulti
Parestesia: 0,01%-0,1% nei pazienti pediatrici; 1%-10% nei pazienti adulti
Sindrome del tunnel carpale: 1%-10% nei pazienti adulti

Patologie vascolari
Ipertensione: < 0,01% nei pazienti pediatrici; 1%-10% nei pazienti adulti

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Dispnea: 1%-10% nei pazienti adulti
Apnea notturna: 1%-10% nei pazienti adulti

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Dolore muscolare localizzato (mialgia): 1%-10% nei pazienti adulti; 0,01%-0,1% nei pazienti pediatrici
Disturbo e dolore articolare (artralgia): > 10% nei pazienti adulti
Progressione della scoliosi: 1%-10% nei pazienti pediatrici

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Debolezza: 0,1%-1%
Dolore nel sito di iniezione (reazione): 1%-10%
Edema (locale o generalizzato): 1%-10% nei pazienti pediatrici; 10% nei pazienti adulti

Esami diagnostici
Glicosuria: < 0,01% nei pazienti pediatrici; 0,01%-0,1% nei pazienti adulti

Pazienti pediatrici
Durante studi clinici condotti su pazienti affetti da deficit di ormone della crescita, circa il 2% di essi ha sviluppato anticorpi contro l'ormone della crescita. Durante studi clinici effettuati su bambine con Sindrome di Turner cui sono state somministrate dosi di Humatrope più alte, fino all'8% delle pazienti ha sviluppato anticorpi contro l'ormone della crescita. La capacità di legame di questi anticorpi è bassa e non è stato osservato un effetto negativo sul ritmo di crescita. Tests per gli anticorpi contro l'ormone della crescita devono essere effettuati in tutti i soggetti che non rispondono alla terapia.

Edema transitorio e di lieve entità è stato osservato in una fase precoce del trattamento. Leucemia è stata osservata in un numero limitato di bambini che sono stati trattati con ormone della crescita. Comunque non c'è evidenza che l'incidenza della leucemia sia aumentata in coloro che ricevono l'ormone della crescita in assenza di fattori predisponenti. **Pazienti adulti** In pazienti con deficit dell'ormone della crescita ad insorgenza nell'età adulta, nella fase precoce della terapia ed in maniera transitoria sono stati riscontrati edema, mialgia, disturbi articolari ed artralgia. Pazienti adulti trattati con ormone della crescita, successivamente ad una diagnosi di deficit dell'ormone della crescita effettuata nell'infanzia, hanno riferito la comparsa di effetti indesiderati con meno frequenza di quanto riportato da pazienti con deficit di ormone della crescita ad esordio in età adulta. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio** Il sovradosaggio acuto può causare inizialmente ipoglicemia e, successivamente, iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine può dare esito a segni e sintomi di acromegalia, compatibili con i noti effetti dell'eccesso di ormone della crescita umano. **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi, codice ATC: H01A C01.** Somatropina è un ormone polipeptidico prodotto con la tecnica del DNA ricombinante. Esso è costituito da 191 residui aminoacidici ed ha un peso molecolare di 22.125 dalton. La sequenza aminoacidica del prodotto è identica a quella dell'ormone somatotropo umano di origine pituitaria ed è sintetizzato da un ceppo di Escherichia coli modificato dall'aggiunta del gene per l'ormone della crescita umano. Gli effetti biologici di Humatrope sono equivalenti a quelli dell'ormone della crescita umano di origine ipofisaria. La maggiore attività di Humatrope è di stimolare la crescita delle cartilagini epifisarie delle ossa lunghe. In aggiunta, Humatrope favorisce la sintesi proteica cellulare e la ritenzione di azoto. Humatrope stimola il metabolismo dei lipidi, in quanto provoca un aumento della concentrazione plasmatica degli acidi grassi e del colesterolo HDL ed una riduzione della concentrazione plasmatica del colesterolo totale. La terapia con Humatrope ha un effetto favorevole sulla composizione corporea nei pazienti con deficit di ormone della crescita, in quanto determina una riduzione dei depositi adiposi ed un incremento della massa magra. Nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita la terapia a lungo termine determina un incremento della densità minerale ossea. Humatrope può indurre insulino-resistenza. L'ormone della crescita umano, somministrato in dosi elevate, può alterare la tolleranza al glucosio. Dati provenienti da studi clinici effettuati nelle pazienti con Sindrome di Turner indicano che, mentre alcune pazienti possono non rispondere a questo tipo di trattamento, in altre è stato osservato un aumento medio di 3,3 + 3,9 cm rispetto all'altezza prevista. In uno studio clinico, pazienti con SGA (con età media di 9,5 ± 0,9 anni) trattati con una dose di Humatrope di 0,067 mg/kg di peso corporeo al giorno per 2 anni, hanno presentato un guadagno staturale medio in SDS di + 1,2 durante il trattamento. I risultati ottenuti in questo studio con Humatrope sono comparabili con quelli descritti per altre preparazioni di ormone della crescita prodotto con tecnologia ricombinante. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Una dose di 100 µg/kg somministrata a volontari adulti di sesso maschile determina un livello sierico massimo (Cmax) di circa 55 ng/ml, un'emivita plasmatica (t1/2) di quasi 4 ore ed un assorbimento massimo (AUC da 0 all'infinito) di circa 475 ng x h/ml. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Humatrope è l'ormone della crescita umano prodotto con tecnologia ricombinante. Non sono stati riferiti eventi gravi nel corso di studi tossicologici subcronici. Non sono stati effettuati sugli animali con questo ormone della crescita umano (Humatrope) studi a lungo termine che consentano di valutarne l'effetto cancerogeno e la capacità di compromettere la fertilità. Non è stato dimostrato finora un effetto mutageno dovuto a Humatrope. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Cartucce contenenti polvere: mannitolo, glicina, sodio fosfato bibasico, acido fosforico e sodio idrossido. Siringhe con solvente: glicerolo, metacresolo, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico e sodio idrossido. **6.2 Incompatibilità** In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti. **6.3 Periodo di validità** Prima della ricostituzione: 3 anni. Dopo la ricostituzione: il prodotto può essere conservato fino ad un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra +2°C e +8°C. L'esposizione a temperatura ambiente non deve superare i 30 minuti giornalieri. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Humatrope è disponibile nelle seguenti confezioni: Humatrope 6 mg: 1 cartuccia (di vetro tipo I) contenente 6 mg di polvere per soluzione iniettabile ed 1 siringa preriempita (di vetro tipo I) con stantuffo (in gomma) e contenente 3,17 ml di soluzione solvente. Confezioni da 1, 5 e da 10. Humatrope 12 mg: 1 cartuccia (di vetro tipo I) contenente 12 mg di polvere per soluzione iniettabile ed 1 siringa preriempita (di vetro tipo I) con stantuffo (in gomma) e contenente 3,15 ml di soluzione solvente. Confezioni da 1, 5 e da 10. Humatrope 24 mg: 1 cartuccia (di vetro tipo I) contenente 24 mg di polvere per soluzione iniettabile ed 1 siringa preriempita (di vetro tipo I) con stantuffo (in gomma) e contenente 3,15 ml di soluzione solvente. Confezioni da 1, 5 e da 10. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Istruzione per la preparazione e la manipolazione: Ricostituzione: Ogni cartuccia di Humatrope deve essere ricostituita usando l'apposita siringa con solvente. Per la ricostituzione, unire la cartuccia alla siringa preriempita con solvente ed iniettare tutto il contenuto della siringa preriempita con solvente nella cartuccia stessa. Dopo la ricostituzione, capovolgere con delicatezza la cartuccia su e giù per 10 volte finché il contenuto non sia completamente disciolto. NON AGITARE. La soluzione risultante deve apparire limpida e senza materiale precipitato. Se la soluzione è torbida o presenta del materiale precipitato, il contenuto della cartuccia NON DEVE essere iniettato. Le cartucce di Humatrope possono essere usate con sistemi di iniezione a penna compatibili e con marchio CE. Si devono seguire le istruzioni del produttore della penna per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e l'effettuazione della iniezione di Humatrope. La siringa del solvente deve essere usata una sola volta e, pertanto, deve essere gettata via dopo l'uso. Per ogni somministrazione di Humatrope deve essere utilizzato un ago sterile. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via Gramsci, 731/733 50019 Sesto Fiorentino (Firenze)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Humatrope 6 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile - AIC 026962047
Humatrope 12 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile - AIC 026962050
Humatrope 24 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile - AIC 026962062

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data di prima autorizzazione: 09 Settembre 1997
Data di ultimo rinnovo dell'autorizzazione: 22 Novembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 18 Giugno 2014

Humatrope 6 mg prezzo al pubblico € 260,37 classe A nota 39, RRL
Humatrope 12 mg prezzo al pubblico € 372,67 classe A nota 39, RRL
Humatrope 24 mg prezzo al pubblico € 745,34 classe A nota 39, RRL

ITHMT00202 data di deposito AIFA il 19/09/2014

Lilly

abasaglar®
insulin glargine injection (rDNA origin) 100 units/mL

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ABASAGLAR 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 unità di insulina glargine* (equivalenti a 3,64 mg). Ogni penna contiene 3 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 300 unità.
*L'insulina glargine è prodotta con la tecnica del DNA ricombinante in Escherichia coli.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile. KwikPen (Iniezione).
Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia ABASAGLAR contiene insulina glargine, un analogo dell'insulina, e ha una durata d'azione prolungata. ABASAGLAR deve essere somministrato una volta al giorno, a qualsiasi ora del giorno ma sempre alla stessa ora ogni giorno. Il regime posologico di ABASAGLAR (dose e tempi della somministrazione) deve essere aggiustato individualmente. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, ABASAGLAR può anche essere somministrato insieme a medicinali antidiabetici attivi per via orale. La potenza di questo medicinale è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo a insulina glargine e non corrispondono alle UI nè alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina (vedere paragrafo 5.1).
Popolazioni particolari Popolazione anziana (≥ 65 anni) Negli anziani, il deterioramento progressivo della funzione renale può causare una diminuzione costante della domanda di insulina. Compromissione renale In pazienti affetti da compromissione renale la richiesta di insulina può diminuire a causa del ridotto metabolismo insulinico. Compromissione epatica È possibile che in pazienti affetti da compromissione epatica la richiesta di insulina diminuisca a causa della capacità ridotta di gluconeogenesi e del ridotto metabolismo insulinico. *Popolazione pediatrica* L'efficacia e la sicurezza di insulina glargine sono state dimostrate negli adolescenti e nei bambini a partire dai 2 anni di età. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2. L'efficacia e la sicurezza di insulina glargine non sono state dimostrate in bambini di età inferiore ai 2 anni. Non esistono dati disponibili al riguardo. *Passaggio da altre insuline a ABASAGLAR* Quando si sostituisce un regime terapeutico a base di insulina ad azione intermedia o prolungata con un regime con ABASAGLAR, può essere richiesto un cambiamento della dose di insulina basale ed è possibile che debba essere aggiustato il trattamento antidiabetico concomitante (la dose ed i tempi della somministrazione addizionale di insulina umana regolare o analoghi dell'insulina ad azione rapida o la dose dei medicinali antidiabetici orali). Per ridurre il rischio di ipoglicemia notturna e mattutina, i pazienti che cambieranno il loro regime insulinico basale da insulina NPH due volte al giorno a ABASAGLAR una volta al giorno dovranno ridurre la loro dose giornaliera di insulina basale del 20-30 % durante le prime settimane di trattamento. Durante le prime settimane tale diminuzione deve, almeno in parte, essere compensata da un incremento di insulina prima dei pasti; dopo tale periodo il regime dovrà essere aggiustato individualmente. Come nel caso di altri analoghi dell'insulina, i pazienti trattati con dosi elevate di insulina a causa della presenza di anticorpi anti-insulina umana possono mostrare un miglioramento della risposta all'insulina se sottoposti alla terapia con ABASAGLAR. Si raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo di passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. Può verificarsi che in seguito al miglioramento del controllo metabolico ed al conseguente aumento della sensibilità all'insulina sia necessario effettuare un ulteriore aggiustamento della dose. L'aggiustamento della dose può essere necessario anche se, ad esempio, cambiano il peso del paziente o il suo stile di vita, l'ora della somministrazione o si verificano altre circostanze che possono causare un'aumentata sensibilità all'ipo- o iperglicemia (vedere paragrafo 4.4). Modo di somministrazione ABASAGLAR viene somministrato per via sottocutanea.ABASAGLAR non deve essere somministrato per via endovenosa. La durata d'azione prolungata di insulina glargine dipende dalla sua iniezione nel tessuto sottocutaneo. La somministrazione per via endovenosa della dose che è di solito usata per via sottocutanea può provocare una grave ipoglicemia. Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nei livelli sierici di insulina o di glucosio dopo somministrazione di insulina glargine nella parete addominale, nel muscolo deltoide o nella coscia. È necessario ruotare i siti di iniezione all'interno dell'area prescelta tra un'iniezione e la successiva. ABASAGLAR non deve essere miscelato con nessun altro tipo di insulina o diluito. Miscelandolo o diluendolo si può modificarne il profilo di durata/azione e la miscelazione può provocarne la precipitazione. Per ulteriori dettagli sull'utilizzo, vedere paragrafo 6.6. Prima di utilizzare ABASAGLAR KwikPen è necessario leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

ABASAGLAR non è l'insulina di prima scelta nel trattamento della chetoacidosi diabetica. In tali casi si raccomanda invece l'insulina regolare somministrata per via endovenosa. Se il controllo glicemico non è ottimale o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, si devono rivedere l'aderenza del paziente al regime di trattamento prescritto, i siti e le tecniche di iniezione, e tutti gli altri fattori rilevanti prima di considerare un aggiustamento della dose. Il passaggio di un paziente ad altro tipo o marca di insulina deve essere fatto sotto stretto controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, NPH, lenta, a lunga durata ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o metodo di preparazione possono rendere necessario un aggiustamento della dose. La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8). Ipoglicemia Il momento in cui si verificano gli eventi ipoglicemici dipende dal profilo di azione dei vari tipi di insulina usati e può quindi cambiare quando viene modificato il regime di trattamento. A causa di un maggiore apporto di insulina basale con insulina glargine, potrebbe verificarsi ipoglicemia con minor frequenza durante la notte ed una maggior frequenza di prima mattina. Si devono prendere precauzioni particolari e si consiglia di effettuare un monitoraggio più frequente del glucosio ematico nei pazienti nei quali gli episodi ipoglicemici possono essere di particolare rilevanza clinica, ad esempio in pazienti con stenosi significative delle arterie coronariche o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia), così come in pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non sono trattati con fotocoagulazione (rischio di amaurosi transitoria conseguente all'ipoglicemia). I pazienti devono saper riconoscere le circostanze in cui i sintomi premonitori dell'ipoglicemia sono diminuiti. I sintomi premonitori dell'ipoglicemia possono cambiare, risultare meno evidenti o assenti in certi gruppi a rischio.
Questi includono pazienti:
- con marcato miglioramento del controllo glicemico,
- nei quali l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente,
- anziani,
- che sono passati da un'insulina animale a un'insulina umana,
- con neuropatia autonomica,
- che soffrono di disturbi psichiatrici,
- che ricevono contemporaneamente un trattamento con alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Tali situazioni possono provocare ipoglicemia grave (e possibile perdita di conoscenza) prima che il paziente ne sia consapevole. Gli effetti prolungati della somministrazione sottocutanea di insulina glargine possono ritardare la normalizzazione di una ipoglicemia. Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o diminuiti si deve considerare la possibilità che si siano verificati episodi ricorrenti, non riconosciuti (specialmente notturni) di ipoglicemia. L'aderenza del paziente alla dose e al regime dietetico, una corretta somministrazione di insulina ed il riconoscimento dei sintomi dell'ipoglicemia sono essenziali per ridurre il rischio di ipoglicemia. I fattori che aumentano la suscettibilità all'ipoglicemia richiedono un monitoraggio

particolarmente attento e potrebbe essere necessario aggiustare la dose. Tali fattori includono:
- variazione dell'area di iniezione,
- miglioramento della sensibilità all'insulina (ad esempio, eliminando i fattori di stress),
- esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato,
- disturbi intercorrenti (ad esempio vomito, diarrea),
- assunzione inadeguata di cibo,
- omissione di pasti,
- consumo di alcool,
- disordini non compensati del sistema endocrino (ad esempio, nell'ipotiroidismo e nella compromissione corticosurrenalica e dell'ipofisi anteriore),
- trattamento concomitante con alcuni altri medicinali.

Malattie intercorrenti Le malattie intercorrenti richiedono un monitoraggio metabolico intensificato. In molti casi è consigliabile eseguire i test delle urine per i chetoni e spesso è necessario aggiustare la dose di insulina. La domanda di insulina di solito aumenta. I pazienti con diabete di tipo 1 devono mantenere un apporto regolare di carboidrati, se pure in piccole quantità, anche se mangiano poco o non sono in grado di mangiare, oppure vomitano, ecc. e non devono mai omettere completamente la somministrazione di insulina. Errori di somministrazione del medicinale Sono stati riportati errori di somministrazione del medicinale in cui altre insuline, in particolare insuline rapide, sono state accidentalmente somministrate al posto dell'insulina glargine. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra ABASAGLAR e altre insuline. Associazione di ABASAGLAR con pioglitazone Sono stati riportati casi di scompenso cardiaco quando pioglitazone era usato in associazione con insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Ciò va tenuto in considerazione se si imposta il trattamento con l'associazione di pioglitazone e ABASAGLAR. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di scompenso cardiaco, aumento di peso e edema. Pioglitazone deve essere interrotto se si verifica un qualsiasi deterioramento nei sintomi cardiaci. Eccipienti Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante di alcune sostanze influenza il metabolismo del glucosio e può richiedere un aggiustamento della dose di insulina glargine. Le sostanze che possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante e la suscettibilità all'ipoglicemia includono medicinali antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori della monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propoxifene, salicilati, analoghi della somatostatina e antibiotici sulfonamidi. Le sostanze che possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante includono corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, estrogeni, progestinici, derivati della fenotiazina, somatotropina, medicinali simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, medicinali antipsicotici atipici (ad esempio clozapina e olanzapina) e inibitori della proteasi. Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, che talvolta può essere seguita da iperglicemia. Inoltre, sotto l'effetto di medicinali simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza Per insulina glargine non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte nel corso di studi clinici controllati. Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (oltre 1000 esiti di gravidanza) indicano che non vi è alcun specifico effetto avverso di insulina glargine sulla gravidanza né alcuna specifica malformazione o tossicità a carico del feto o del neonato. Dati sugli animali non indicano tossicità riproduttiva. Durante la gravidanza può essere preso in considerazione l'utilizzo di ABASAGLAR, se necessario. È essenziale che le pazienti con diabete preesistente o gestazionale mantengano un controllo metabolico soddisfacente durante tutto il corso della gravidanza per prevenire esiti avversi associati all'ipergligemia. La richiesta di insulina può diminuire durante il primo trimestre e generalmente aumenta durante il secondo e terzo trimestre. Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia). Un attento controllo della glicemia è quindi essenziale. Allattamento Non è noto se insulina glargine sia escreta nel latte umano. Non si prevedono effetti metabolici dell'ingestione di insulina glargine nel neonato / bambino allattato con latte materno dato che insulina glargine in quanto peptide è digerita nei singoli aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano. Le donne che allattano con latte materno possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e della dieta. Fertilità Studi negli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità del paziente di concentrarsi e di reagire può risultare compromessa dall'ipoglicemia o dall'iperglicemia o, ad esempio, come conseguenza dell'alterazione visiva. Questo può tradursi in una situazione di rischio laddove la suddetta capacità risulti di particolare importanza (ad esempio alla guida di veicoli o nell'uso di macchinari). Si deve consigliare ai pazienti di adottare le precauzioni necessarie ad evitare l'ipoglicemia mentre guidano. Questa attenzione è particolarmente importante per coloro nei quali risulta ridotta o del tutto assente la percezione dei segni premonitori dell'insorgenza di uno stato ipoglicemico o che sono soggetti a frequenti episodi ipoglicemici. È quindi necessario considerare se in tali circostanze sia opportuno mettersi alla guida o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza L'ipoglicemia, che generalmente è la reazione avversa più frequente della terapia insulinica, può essere causata da una dose di insulina troppo elevata rispetto a quella richiesta. Tabella delle reazioni avverse Le seguenti reazioni avverse correlate provenienti dagli studi clinici sono riportate di seguito suddivise secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base all'incidenza decrescente (molto comune: ≥1/10; comune: da ≥1/100 a <1/10; non comune: da ≥1/1.000 a <1/100; raro: da ≥1/10.000 a <1/1.000; molto raro: <1/10.000).
All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario					
Reazioni allergiche				✓	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					
Ipoglicemia	✓				
Patologie del sistema nervoso					
Disgeusia					✓
Patologie dell'occhio					
Alterazioni della vista				✓	
Retinopatia				✓	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					
Lipoipertrofia		✓			
Lipoatrofia			✓		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					
Mialgia					✓
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione					
Reazioni nel sito d'iniezione		✓			
Edema				✓	

Descrizione di reazioni avverse selezionate *Disturbi del metabolismo e della nutrizione* Gli attacchi ipoglicemici gravi, soprattutto se ricorrenti, possono causare danni neurologici. Gli episodi ipoglicemici prolungati o severi possono costituire una minaccia per la vita. In molti pazienti i segni ed i sintomi di neuroglicopenia sono preceduti da segni di contro-regolazione adrenergica. Generalmente, più elevato e più rapido è l'abbassamento dei livelli di glucosio ematico, tanto più marcati si presentano i fenomeni di contro-regolazione e i relativi sintomi. *Disturbi del sistema immunitario* Le reazioni allergiche all'insulina di tipo immediato sono rare. Tali reazioni all'insulina (compresa l'insulina glargine) o agli eccipienti possono essere associate, ad esempio, a reazioni cutanee generalizzate, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock e possono rappresentare una minaccia per la vita. La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In alcuni studi clinici gli anticorpi che mostravano reazioni crociate con l'insulina umana e con l'insulina glargine sono stati osservati con la stessa frequenza nei gruppi trattati con insulina NPH e in quelli trattati con insulina glargine. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento della dose di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia. *Patologie dell'occhio* Una variazione marcata del controllo glicemico può causare una compromissione temporanea della vista, dovuta ad una temporanea alterazione della imbibizione e dell'indice di rifrazione del cristallino. Il miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione di retinopatia diabetica. L'intensificazione della terapia insulinica e il conseguente repentino miglioramento del controllo glicemico possono tuttavia essere associati ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica. Nei pazienti affetti da retinopatia proliferativa, in particolare in quelli non trattati con la fotocoagulazione, episodi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi transitoria. *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo* Come in tutte le terapie insuliniche, si può verificare una lipodistrofia nel sito di iniezione che rallenta l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno dell'area di iniezione prescelta può contribuire a ridurre o a prevenire queste reazioni. *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione* Reazioni nel sito d'iniezione comprendono arrossamento, dolore, prurito, orticaria, edema o infiammazione. La maggior parte delle reazioni minori alle insuline nel sito d'iniezione di solito si risolvono nel giro di alcuni giorni o settimane.Raramente l'insulina può causare ritenzione di sodio ed edema, particolarmente se uno scarso controllo metabolico precedente è stato migliorato con una terapia insulinica intensiva. *Popolazione pediatrica* In generale il profilo di sicurezza nei bambini e adolescenti (età ≤ 18 anni) è simile a quello osservato negli adulti. Le reazioni avverse riportate dopo la commercializzazione del medicinale comprendono reazioni nel sito di iniezione (dolore nel sito di iniezione, reazione nel sito di iniezione) e reazioni cutanee (rash, orticaria) relativamente più frequenti in bambini e adolescenti (età ≤ 18 anni) rispetto agli adulti. Non sono disponibili dati clinici sulla sicurezza in bambini di età inferiore a 2 anni. Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: (http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

4.9 Sovradosaggio

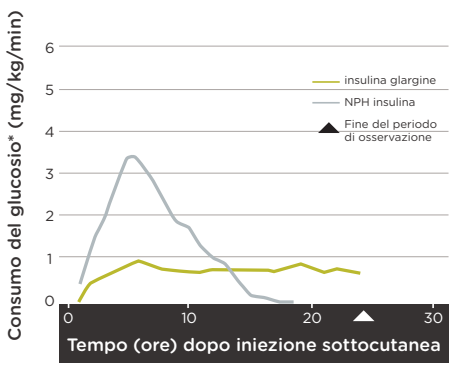
Sintomi Un sovradosaggio di insulina può determinare una ipoglicemia grave, talvolta a lungo termine, e pericolosa per la vita. Trattamento Gli episodi di lieve ipoglicemia possono solitamente essere trattati con carboidrati per via orale. Può essere necessario aggiustare la dose del medicinale e modificare il regime alimentare o l'esercizio fisico. Episodi più severi accompagnati da coma, attacchi epilettici, o disturbi neurologici possono essere trattati con somministrazione di glucagone per via intramuscolare/sottocutanea o di glucosio concentrato per via endovenosa. Può inoltre essere necessario assicurare un apporto di carboidrati ad azione prolungata e tenere sotto osservazione il paziente poichè l'ipoglicemia può ripresentarsi anche dopo un iniziale recupero.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione lenta. Codice ATC: A10AE04. ABASAGLAR è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu. Meccanismo d'azione L'insulina glargine è un analogo dell'insulina umana con bassa solubilità a pH neutro. È completamente solubile al pH acido (pH 4) della soluzione iniettabile di ABASAGLAR. Dopo essere stata iniettata nel tessuto sottocutaneo, la soluzione acida viene neutralizzata e dà luogo alla formazione di microprecipitati dai quali sono continuamente liberate piccole quantità di insulina glargine. Questo processo assicura un profilo di concentrazione/durata uniforme, senza picchi, prevedibile e con una durata di azione prolungata. L'insulina glargine è metabolizzata in 2 metaboliti attivi M1 e M2 (vedere paragrafo 5.2). *Legame ai recettori insulinici* Studi in vitro indicano che l'affinità dell'insulina glargine e dei suoi metaboliti M1 e M2 per il recettore umano dell'insulina è simile a quella dell'insulina umana. Legame al recettore IGF-1: l'affinità dell'insulina glargine per il recettore IGF-1 umano è circa 5-8 volte maggiore rispetto a quella dell'insulina umana (ma circa 70-80 volte inferiore a quella dell'IGF-1), mentre M1 e M2 si legano al recettore IGF-1 con un'affinità leggermente inferiore rispetto all'insulina umana. La concentrazione totale di insulina (insulina glargine e i suoi metaboliti) riscontrata in pazienti con diabete di tipo 1 era marcatamente inferiore a quella che sarebbe richiesta per una occupazione del recettore IGF-1 tale da avere un effetto semimassimale e la conseguente attivazione della via mitogenica-proliferativa da parte dal recettore IGF-1. Concentrazioni fisiologiche di IGF-1 endogeno possono attivare la via mitogenica-proliferativa; tuttavia le concentrazioni terapeutiche trovate durante la terapia insulinica, inclusa la terapia con Lantus, sono notevolmente inferiori alle concentrazioni farmacologiche richieste per attivare la via dell'IGF-1. Effetti farmacodinamici L'attività principale dell'insulina, inclusa l'insulina glargine, è la regolazione del metabolismo del glucosio. L'insulina ed i suoi analoghi abbassano i livelli di glucosio ematico mediante stimolazione dell'assunzione periferica di glucosio, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante inibizione della produzione di glucosio epatico. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti e la proteolisi e aumenta la sintesi proteica. Gli studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che l'insulina glargine per via endovenosa e l'insulina umana sono equipotenti quando vengono somministrate alle stesse dosi. Come in tutti i trattamenti insulinici, la durata d'azione dell'insulina glargine può essere influenzata dall'esercizio fisico e da altre variabili. In studi con clamp euglicemico in soggetti sani o in pazienti affetti da diabete di tipo 1, l'inizio dell'attività dell'insulina glargine somministrata per via sottocutanea era più lento di quello dell'insulina NPH umana, inoltre, il suo effetto era uniforme e senza alcun picco e la durata del suo effetto era prolungata.
Il grafico seguente mostra i risultati ottenuti da uno studio su pazienti:

Grafico 1: profilo d'azione in pazienti con diabete di tipo 1



*determinata come quantità di glucosio infusa per mantenere costanti i livelli di glucosio plasmatico (valori medi per ora).

La durata d'azione più lunga dell'insulina glargine sottocutanea è direttamente correlata con la sua più lenta velocità di assorbimento e giustifica la somministrazione di una sola dose giornaliera. Il profilo temporale dell'azione dell'insulina e dei suoi analoghi quali l'insulina glargine può variare in maniera considerevole in individui diversi o in uno stesso individuo. In uno studio clinico i sintomi dell'ipoglicemia o le risposte all'ormone contro-regolatore sono risultati simili dopo somministrazione endovenosa di insulina glargine e insulina umana sia in volontari sani che in pazienti con diabete di tipo 1. Efficacia e sicurezza clinica Gli effetti di insulina glargine (una volta al giorno) sulla retinopatia diabetica sono stati valutati in uno studio in aperto di 5 anni controllato con NPH (NPH somministrata 2 volte al giorno) in 1024 pazienti con diabete di tipo II in cui la progressione della retinopatia di 3 o più step nella scala dell'Early Tretament Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) è stata valutata con fotografia del fundus. Non sono state viste differenze significative nella progressione della retinopatia diabetica con insulina glargine rispetto a insulina NPH. Lo studio Origin (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) è uno studio multicentrico, randomizzato, con disegno fattoriale 2x2 condotto in 12.537 soggetti ad alto rischio cardiovascolare (CV) con alterata glicemia a digiuno (IGF) o ridotta tolleranza al glucosio (IGT) (12% dei partecipanti) o diabete mellito di tipo 2 trattato con ≤ 1 agente antidiabetico orale (88% dei partecipanti). I soggetti sono stati randomizzati (1:1) al trattamento con insulina glargine (n=6264), titolata per raggiungere una glicemia a digiuno (FPG) ≤ 95 mg/dL (5,3 mM/L), o a terapia standard (n=6273). Il primo outcome co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di morte CV, infarto miocardico non fatale (IM), o ictus non fatale, e il secondo outcome co-primario di efficacia era il tempo alla prima occorrenza di uno qualsiasi degli eventi primari, o una procedura di rivascolarizzazione (coronarica, carotidea o periferica), o una ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Gli end-point secondari includevano mortalità per tutte le cause e un risultato composito microvascolare. Insulina glargine non ha modificato il rischio relativo di malattia CV e mortalità CV rispetto alla terapia standard. Non si sono evidenziate differenze fra insulina glargine e terapia standard per quanto riguarda i due outcome co-primari; per ogni end point componente, ivi inclusi i suddetti outcome; per mortalità per tutte le cause; o per l'outcome composito microvascolare. La dose media di insulina glargine alla fine dello studio era di 0,42 U/kg. All'ingresso nello studio, i soggetti avevano un valore mediano di HbA1c di 6,4% e valori mediani di HbA1c durante il trattamento compresi fra 5,9 e 6,4% nel gruppo insulina glargine, e compresi fra 6,2% e 6,6% nel gruppo terapia standard durante

tutto il periodo di follow-up. I tassi di ipoglicemia grave (soggetti interessati dall'evento per 100 anni-persona di esposizione) erano 1,05 nel gruppo insulina glargine e 0,30 nel gruppo terapia standard, e i tassi di ipoglicemia non grave confermata erano 7,71 nel gruppo insulina glargine e 2,44 nel gruppo terapia standard. Durante questo studio durato 6 anni, il 42% dei soggetti nel gruppo insulina glargine non ha manifestato alcun episodio ipoglicemico. All'ultima visita durante il trattamento si è rilevato, rispetto al basale, un aumento medio del peso corporeo di 1,4 kg nel gruppo insulina glargine e una diminuzione media di 0,8 kg nel gruppo terapia standard. Popolazione pediatrica In uno studio clinico randomizzato controllato, pazienti pediatrici (età da 6 a 15 anni) con diabete di tipo I (n = 349) sono stati trattati per 28 settimane con un regime insulinico bolo-basale in cui prima di ogni pasto veniva usata insulina umana regolare. Insulina glargine è stata somministrata una volta al giorno prima di andare a letto e l'insulina umana NPH è stata somministrata una o due volte al giorno. In entrambi i gruppi di trattamento sono stati osservati effetti simili sull'emoglobina glicata e sull'incidenza di ipoglicemia sintomatica; tuttavia la glicemia a digiuno è diminuita maggiormente rispetto alla baseline nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo NPH. Inoltre si sono verificati meno episodi di ipoglicemia severa nel gruppo insulina glargine. 143 pazienti trattati con insulina glargine nello studio hanno continuato il trattamento con insulina glargine in uno studio di estensione non controllato con una durata media di follow-up di 2 anni. Non sono stati visti segnali di allerta riguardanti la sicurezza durante questo trattamento esteso con insulina glargine. É stato anche condotto uno studio crossover di confronto fra insulina glargine più insulina lispro verso NPH più insulina umana regolare (ciascun trattamento somministrato per 16 settimane in ordine casuale) in 26 adolescenti con diabete di tipo I di età fra 12 e 18 anni. Come nello studio pediatrico descritto sopra, la riduzione della glicemia a digiuno rispetto al basale è stata maggiore nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo insulina NPH. I cambiamenti di HbA1c rispetto al basale sono stati simili nei due gruppi di trattamento; tuttavia i valori di glicemia registrati durante la notte sono stati significativamente maggiori nel gruppo insulina glargine / lispro che nel al gruppo NPH / insulina regolare, con un nadir medio di 5,4 mM rispetto a 4,1 mM. Corrispondentemente, l'incidenza di ipoglicemia notturna è stata del 32 % nel gruppo insulina glargine / lispro rispetto al 52 % nel gruppo NPH / insulina regolare. È stato condotto uno studio di 24 settimane, a gruppi paralleli, in 125 bambini con diabete mellito di tipo I di età compresa fra 2 e 6 anni, di confronto fra insulina glargine somministrata 1 volta al giorno al mattino verso NPH somministrata una o due volte al giorno come insulina basale. Entrambi i gruppi hanno ricevuto un bolo di insulina prima dei pasti. L'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità di insulina glargine rispetto a NPH in tutte le ipoglicemie non è stato raggiunto e vi è stata una tendenza ad un aumento di eventi ipoglicemici con insulina glargine [rapporto di frequenza insulina glargine: NPH (I.C. 95%) = 1,18 (0,97-1,44)]. L'emoglobina glicata e la variabilità della glicemia erano paragonabili nei due gruppi. In questo studio non sono stati osservati nuovi segnali relativi alla sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento Nei soggetti sani e nei pazienti diabetici le concentrazioni sieriche di insulina indicavano un assorbimento più lento e molto più prolungato e mostravano la mancanza di un picco dopo iniezione sottocutanea di insulina glargine rispetto all'insulina umana NPH. Le concentrazioni erano quindi conformi al profilo temporale dell'attività farmacodinamica dell'insulina glargine. Il grafico 1 sopra riportato mostra i profili temporali dell'attività dell'insulina glargine e dell'insulina NPH. Insulina glargine somministrata per via iniettiva una volta al giorno raggiungerà i livelli di steady state in 2-4 giorni dopo la prima dose. Biotrasformazione Dopo iniezione sottocutanea di Lantus in pazienti diabetici, l'insulina glargine è metabolizzata rapidamente al terminale carbossilico della catena Beta, con formazione dei due metaboliti attivi M1 (21A-Gly-insulina) e M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulina). Nel plasma, il principale composto circolante è il metabolita M1. L'esposizione a M1 aumenta all'aumentare della dose di insulina glargine somministrata. I dati di farmacocinetica e farmacodinamica indicano che l'effetto dell'iniezione sottocutanea di insulina glargine è dovuto principalmente all'esposizione a M1. L'insulina glargine e il metabolita M2 non erano misurabili nella grande maggioranza dei soggetti e, quando misurabili, la loro concentrazione era indipendente dalla dose di insulina glargine somministrata. Eliminazione Se somministrate per via endovenosa, l'emivita di eliminazione dell'insulina glargine e dell'insulina umana sono risultate comparabili. Popolazione speciale Negli studi clinici l'analisi dei sottogruppi in base all'età ed al sesso non ha mostrato alcuna differenza nella sicurezza ed efficacia nei pazienti trattati con insulina glargine rispetto all'intera popolazione dello studio. *Popolazione pediatrica* La farmacocinetica nei bambini di età compresa fra 2 e 6 anni con diabete mellito di tipo I è stata valutata in uno studio clinico (vedere paragrafo 5.1). Le concentrazioni plasmatiche minime di insulina glargine e dei suoi principali metaboliti M1 e M2 sono state misurate nei bambini trattati con insulina glargine, e hanno mostrato un andamento delle concentrazioni plasmatiche simile agli adulti, senza evidenza di accumulo di insulina glargine o dei suoi metaboliti con la somministrazione cronica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Zinco ossido, m-cresolo, Glicerolo, Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH, Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni. Validità dopo il primo utilizzo Il medicinale può essere conservato per un massimo di 28 giorni ad una temperatura non superiore a 30°C e lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. Le penne in uso non devono essere conservate in frigorifero. Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'utilizzo Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Non mettere ABASAGLAR nel congelatore o a diretto contatto con buste refrigeranti. Conservare la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Durante l'utilizzo Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro incolore di tipo 1) con uno stantuffo (gomma clorobutilica) e un sigillo a disco (gomma bromobutilica con lamina di poliisoprene) con sigillo in alluminio. La cartuccia è sigillata in un dispositivo a penna per iniezione. Sono disponibili confezioni da 1, 2, 5 e confezioni multiple da 10 (2 confezioni da 5) penne. É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ABASAGLAR non deve essere miscelato con altre insuline o diluito. La miscelazione o la diluizione può modificare il tempo/profilo d'azione e la miscelazione può causare la precipitazione. ABASAGLAR KwikPen Controllare la cartuccia prima dell'uso. Usare solo se la soluzione è limpida, incolore, senza particelle solide visibili e se ha una consistenza acquosa. Poiché ABASAGLAR è una soluzione, non richiede risospensione prima dell'uso. ABASAGLAR non deve essere miscelato con altre insuline o diluito. La miscelazione o la diluizione può modificare il tempo/profilo d'azione e la miscelazione può causare la precipitazione. Le penne vuote non devono essere mai riutilizzate e devono essere correttamente eliminate. Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, ciascuna penna deve essere utilizzata da un solo paziente. Si deve sempre controllare l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare errori di somministrazione del medicinale fra insulina glargine e altre insuline (vedere paragrafo 4.4). Manipolazione della penna Si deve consigliare al paziente di leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel Foglio Illustrativo prima di utilizzare ABASAGLAR KwikPen.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Regional Operations GmbH., Kölblgasse 8-10, 1030, Vienna, Austria.

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/944/005
EU/1/14/944/006
EU/1/14/944/007
EU/1/14/944/008
EU/1/14/944/010
EU/1/14/944/011
EU/1/14/944/012
EU/1/14/944/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 Settembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

21 Maggio 2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Classe di rimborsabilità: C(nn), RR
Prezzo al pubblico: € 67,24

ITBAS00013 - Depositato presso AIFA in data 14/01/2016

Boehringer Ingelheim

Lilly

www.valutareinsanita.it